

PCT/JP C 3/15718

25.12.03

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

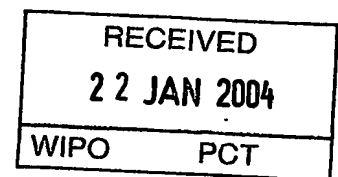
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 2 年 1 2 月 1 0 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 3 5 7 4 4 6  
[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 2 - 3 5 7 4 4 6 ]

出 願 人  
Applicant(s): 小 野 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司

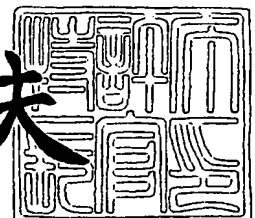


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 2 月 1 9 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 1 0 5 4 4 2

【書類名】 特許願  
【整理番号】 ZZJP-15  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/505  
A61K 31/517  
C07C239/02  
C07C239/12  
C07C239/70  
C07C239/72  
C07C239/84

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 巾下 広

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 小久保 雅也

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 多田 秀明

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 柴山 史朗

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

**【氏名】** 谷廣 達也

**【特許出願人】**

**【識別番号】** 000185983

**【住所又は居所】** 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

**【氏名又は名称】** 小野薬品工業株式会社

**【代表者】** 松本 公一郎

**【手数料の表示】**

**【予納台帳番号】** 029595

**【納付金額】** 21,000円

**【提出物件の目録】**

**【物件名】** 明細書 1

**【物件名】** 要約書 1

**【ブルーフの要否】** 要

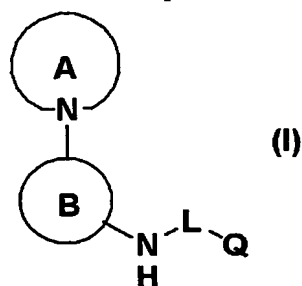
【書類名】 明細書

【発明の名称】 CXCR4 調節剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



(式中、環Aは少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい、4～15員の単環、二環または三環式複素環を表わし、

環Bは少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい5～15員の単環、二環または三環式複素環を表わし、

Lは

(1) 単結合、

(2) C1～8アルキレン、C2～8アルケニレンもしくはC2～8アルキニレン（該アルキレン、アルケニレン、アルキニレンはそれぞれ1～5個のR<sup>10</sup>によって置換されてもよい。）または

(3) R<sup>3</sup>によって置換されてもよいC3～8炭素環を表わし、

Qは

(1) NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>

(基中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) 1～5個のR<sup>10</sup>によって置換されてもよいC1～15アルキル、C2～15アルケニルもしくはC2～15アルキニルまたは

(iii) 1～5個のR<sup>3</sup>によって置換されてもよいC3～8炭素環または



(iv) 1～5個の $R^3$ によって置換されてもよい、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環を表わす。) または

(2) 環C (環Cは少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい4～15員の複素環を表わし、環Cは1～5個の $R^3$ によって置換されてもよい。) を表わし、

複数の $R^3$ はそれぞれ独立して、

(1)  $C^{1-15}$ アルキル、 $C^{2-15}$ アルケニルまたは $C^{2-15}$ アルキニル (該アルキル、アルケニル、アルキニルは1～5個の $R^{10}$ によって置換されてもよい。)、

(2) オキソまたは

(3)  $R^{10}$ を表わし、

複数の $R^{10}$ はそれぞれ独立して、

(1)  $OR^{11}$ 、

(2)  $OCOR^{12}$ 、

(3)  $OCOOR^{13}$ 、

(4)  $NR^{14}R^{15}$ 、

(5)  $NR^{16}COR^{12}$ 、

(6)  $NR^{16}CONR^{14}R^{15}$ 、

(7)  $NR^{16}COOR^{13}$ 、

(8)  $COOR^{13}$ 、

(9)  $COR^{12}$

(10)  $CONR^{14}R^{15}$ 、

(11)  $SO_2R^{12}$ 、

(12)  $SOR^{22}$ 、

(13)  $SO_2NR^{24}R^{25}$ 、

(14)  $NR^{16}SO_2R^{12}$ 、

(15)  $B(OH)_2$ 、

- (16) SR<sup>11</sup>、
- (17) ハロゲン原子、
- (18) ニトロ、
- (19) シアノまたは
- (20) 環D
- (上記の基中、

R<sup>11</sup>は

- (i) 水素原子、
  - (ii) C<sup>1</sup>～C<sup>15</sup>アルキル、C<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルケニルもしくはC<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルキニル（該アルキル、アルケニル、アルキニルは1～5個のハロゲン原子、NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、OR<sup>21</sup>、SR<sup>21</sup>、COOR<sup>13</sup>または環Dによって置換されてもよい。）または
  - (iii) 環Dを表わし、
- R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>はそれぞれ独立して、
- (i) 水素原子、
  - (ii) 環Dによって置換されてもよいC<sup>1</sup>～C<sup>15</sup>アルキル、C<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルケニルもしくはC<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルキニルまたは
  - (iii) 環Dを表わし、

環DはC<sup>3</sup>～C<sup>15</sup>単環、二環もしくは三環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環を表わし、

環Dは以下の(1)～(22)から選択される1～5個の基によって置換されてもよい；

(1) C<sup>1</sup>～C<sup>15</sup>アルキル、C<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルケニルもしくはC<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルキニル

(該アルキル、アルケニルおよびアルキニルは1～5個のOR<sup>21</sup>、OCOR<sup>22</sup>、OCOOR<sup>23</sup>、NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、NR<sup>26</sup>COR<sup>22</sup>、NR<sup>26</sup>CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、NR<sup>26</sup>COOR<sup>23</sup>、COOR<sup>23</sup>、COR<sup>22</sup>、CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SOR<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、NR<sup>26</sup>SO<sub>2</sub>R

22、B(OH)<sub>2</sub>、SR<sup>21</sup>、ハロゲン原子、ニトロまたはシアノによって置換されてもよい。)、

(2) オキソ、

(3) OR<sup>21</sup>、

(4) OCOR<sup>22</sup>、

(5) OCOOR<sup>23</sup>、

(6) NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(7) NR<sup>26</sup>COR<sup>22</sup>、

(8) NR<sup>26</sup>CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(9) NR<sup>26</sup>COOR<sup>23</sup>、

(10) COOR<sup>23</sup>、

(11) COR<sup>22</sup>、

(12) CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(13) SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、

(14) SOR<sup>22</sup>、

(15) SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(16) NR<sup>26</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、

(17) B(OH)<sub>2</sub>、

(18) SR<sup>21</sup>、

(19) ハロゲン原子、

(20) ニトロ、

(21) シアノまたは

(22) 環E

(上記の基中、R<sup>21</sup>は

(i) 水素原子、

(ii) COR<sup>22</sup>、NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>もしくは環Eによって置換されてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>15</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>15</sub>アルケニルもしくはC<sub>2</sub>～C<sub>15</sub>アルキニルまたは

(iii) 環Eを表わし、

R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>およびR<sup>26</sup>はそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) 環Eによって置換されてもよいC1～15アルキル、C2～15アルケニルもしくはC2～15アルキニルまたは

(iii) 環Eを表わし、

環EはC3～15単環、二環式もしくは三環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環を表わし、

環Eは1～5個の

(i) フェニルによって置換されてもよいC1～15アルキル、

(ii) ハロゲン原子、

(iii) フェニル、

(iv) C1～15アルコキシ、

(v) 水酸基、

(vi) アミノ基、

(vii) モノ (C1～8アルキル) アミノ基または

(viii) ジ (C1～8アルキル) アミノ基によって置換されてもよい。)

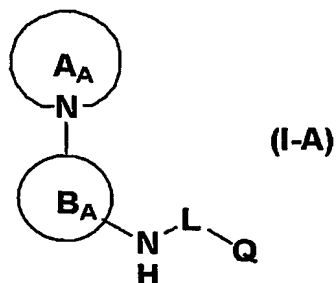
を表わし、

環Aは1～5個のR<sup>a</sup>によって置換されてもよく、環Bは1～5個のR<sup>b</sup>によって置換されてもよく、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ独立してR<sup>3</sup>に示される基と同じ基を表わす。)

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とするC<sub>X</sub>C<sub>R4</sub>調節剤。

【請求項2】 一般式 (I-A)

【化2】

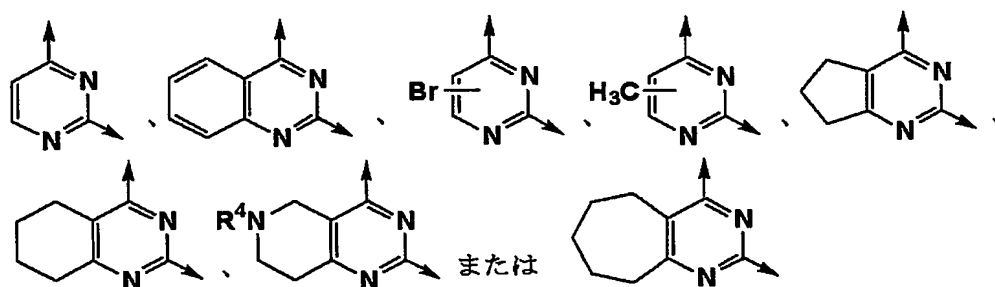


(式中、環 $A_A$ は少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい、4～15員の飽和または1個の二重結合を含有する単環、二環または三環式複素環を表わし、

環 $B_A$ は $B_A^1$ または $B_A^2$ を表わし、

$B_A^1$ は

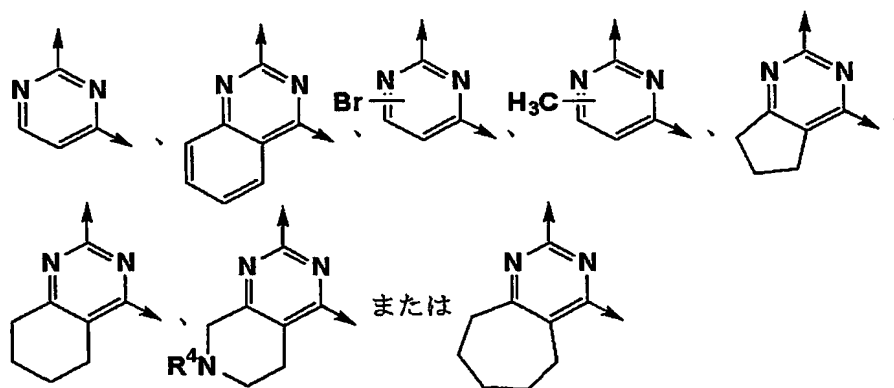
【化3】



を表わし、

$B_A^2$ は

【化4】



を表わし

(基中、 $R^4$ は

(i) 水素原子、

(ii) 1～5個の $R^{10}$ によって置換されてもよいC1～15アルキル、C2～15アルケニルもしくはC2～15アルキニルまたは

(iii) 1～5個の $R^3$ によって置換されてもよいC3～8炭素環、

(iv) 1～5個の $R^3$ によって置換されてもよい、1～2個の窒素原子、1～2

個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環、

(v)  $\text{COR}^5$  (基中、 $\text{R}^5$ は $\text{C}1\sim15$ アルキル、 $\text{C}2\sim15$ アルケニル、 $\text{C}2\sim15$ アルキニルまたはフェニルを表わす。) または

(vi)  $\text{COOR}^6$  (基中、 $\text{R}^6$ は $\text{C}1\sim15$ アルキル、 $\text{C}2\sim15$ アルケニル、 $\text{C}2\sim15$ アルキニルまたはフェニルを表わす。) を表わす。)

を表わし、

Lは

(1) 単結合、

(2)  $\text{C}1\sim8$ アルキレン、 $\text{C}2\sim8$ アルケニレンもしくは $\text{C}2\sim8$ アルキニレン (該アルキレン、アルケニレン、アルキニレンはそれぞれ1～5個の $\text{R}^{10}$ によって置換されてもよい。) または

(3)  $\text{R}^3$ によって置換されてもよい $\text{C}3\sim8$ 炭素環を表わし、

Qは

(1)  $\text{NR}^1\text{R}^2$

(基中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ はそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) 1～5個の $\text{R}^{10}$ によって置換されてもよい $\text{C}1\sim15$ アルキル、 $\text{C}2\sim15$ アルケニルもしくは $\text{C}2\sim15$ アルキニルまたは

(iii) 1～5個の $\text{R}^3$ によって置換されてもよい $\text{C}3\sim8$ 炭素環または

(iv) 1～5個の $\text{R}^3$ によって置換されてもよい、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環を表わす。) または

(2) 環C (環Cは少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい4～15員の複素環を表わし、環Cは1～5個の $\text{R}^3$ によって置換されてもよい。) を表わし、

複数の $\text{R}^3$ はそれぞれ独立して、

(1)  $\text{C}1\sim15$ アルキル、 $\text{C}2\sim15$ アルケニルまたは $\text{C}2\sim15$ アルキニル (該アルキル、アルケニル、アルキニルは1～5個の $\text{R}^{10}$ によって置換されて

もよい。)、

(2) オキソまたは

(3)  $R^{10}$ を表わし、

複数の $R^{10}$ はそれぞれ独立して、

(1)  $OR^{11}$ 、

(2)  $OCOR^{12}$ 、

(3)  $OCOOR^{13}$ 、

(4)  $NR^{14}R^{15}$ 、

(5)  $NR^{16}COR^{12}$ 、

(6)  $NR^{16}CONR^{14}R^{15}$ 、

(7)  $NR^{16}COOR^{13}$ 、

(8)  $COOR^{13}$ 、

(9)  $COR^{12}$

(10)  $CONR^{14}R^{15}$ 、

(11)  $SO_2R^{12}$ 、

(12)  $SOR^{22}$ 、

(13)  $SO_2NR^{24}R^{25}$ 、

(14)  $NR^{16}SO_2R^{12}$ 、

(15)  $B(OH)_2$ 、

(16)  $SR^{11}$ 、

(17) ハロゲン原子、

(18) ニトロ、

(19) シアノまたは

(20) 環D

(上記の基中、

$R^{11}$ は

(i) 水素原子、

(ii)  $C^1 \sim C^{15}$ アルキル、 $C^2 \sim C^{15}$ アルケニルもしくは $C^2 \sim C^{15}$ アルキニル (該アルキル、アルケニル、アルキニルは1～5個のハロゲン原子、 $NR^{14}$

R<sup>15</sup>、OR<sup>21</sup>、SR<sup>21</sup>、COOR<sup>13</sup>または環Dによって置換されてもよい。) または

(iii) 環Dを表わし、

R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>はそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) 環Dによって置換されてもよいC<sup>1</sup>～C<sup>15</sup>アルキル、C<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルケニルもしくはC<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルキニルまたは

(iii) 環Dを表わし、

環DはC<sup>3</sup>～C<sup>15</sup>単環、二環もしくは三環式炭素環または1～4個の窒素原子、

1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環を表わし、

環Dは以下の(1)～(22)から選択される1～5個の基によって置換されてもよい;

(1) C<sup>1</sup>～C<sup>15</sup>アルキル、C<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルケニルもしくはC<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルキニル

(該アルキル、アルケニルおよびアルキニルは1～5個のOR<sup>21</sup>、OCOR<sup>22</sup>、OCOOR<sup>23</sup>、NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、NR<sup>26</sup>COR<sup>22</sup>、NR<sup>26</sup>CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、NR<sup>26</sup>COOR<sup>23</sup>、COOR<sup>23</sup>、COR<sup>22</sup>、CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SOR<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、NR<sup>26</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、B(OH)<sub>2</sub>、SR<sup>21</sup>、ハロゲン原子、ニトロまたはシアノによって置換されてもよい。)、

(2) オキソ、

(3) OR<sup>21</sup>、

(4) OCOR<sup>22</sup>、

(5) OCOOR<sup>23</sup>、

(6) NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(7) NR<sup>26</sup>COR<sup>22</sup>、

(8) NR<sup>26</sup>CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(9) NR<sup>26</sup>COOR<sup>23</sup>、



(10) COOR<sup>23</sup>、

(11) COR<sup>22</sup>、

(12) CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(13) SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、

(14) SOR<sup>22</sup>、

(15) SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(16) NR<sup>26</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、

(17) B(OH)<sub>2</sub>、

(18) SR<sup>21</sup>、

(19) ハロゲン原子、

(20) ニトロ、

(21) シアノまたは

(22) 環E

(上記の基中、R<sup>21</sup>は

(i) 水素原子、

(ii) COR<sup>22</sup>、NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>もしくは環Eによって置換されてもよいC<sup>1</sup>～C<sup>15</sup>アルキル、C<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルケニルもしくはC<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルキニルまたは

(iii) 環Eを表わし、

R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>およびR<sup>26</sup>はそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) 環Eによって置換されてもよいC<sup>1</sup>～C<sup>15</sup>アルキル、C<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルケニルもしくはC<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルキニルまたは

(iii) 環Eを表わし、

環EはC<sup>3</sup>～C<sup>15</sup>単環、二環式もしくは三環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環を表わし、

環Eは1～5個の

(i) フェニルによって置換されてもよいC<sup>1</sup>～C<sup>15</sup>アルキル、

(ii) ハロゲン原子、

- (iii) フェニル、
- (iv) C1～15アルコキシ、
- (v) 水酸基、
- (vi) アミノ、
- (vii) モノ (C1～8アルキル) アミノまたは
- (viii) ジ (C1～8アルキル) アミノによって置換されてもよい。) を表わし、

環A<sub>A</sub>は1～5個のR<sup>a</sup>によって置換されてもよく、環B<sub>B</sub>は1～5個のR<sup>b</sup>によって置換されてもよく、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ独立してR<sup>3</sup>に示される基と同じ基を表わす；

ただし、以下の化合物を除く：

(1) N- [4- (4-モルホリニル) -2-キナゾリニル] -1, 2-エタンジアミン・二塩酸塩、

(2) N, N-ジメチル-N' - [2- (4-フェニル-1-ピペリジニル) -4-ピリミジニル] -1, 2-エチレンジアミン、

(3) N- [ (3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) メチル] -N' - [2- (1-ピペリジニル) -4-ピリミジニル] -1, 3-プロパンジアミン、

(4) N- [ (3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) メチル] -N' - [2- (1-ピペリジニル) -4-ピリミジニル] -1, 3-プロパンジアミン・シュウ酸塩、

(5) N, N-ジエチル-N' - [2- (1-ピロリジニル) -4-キナゾリニル] -1, 2-エタンジアミンおよび

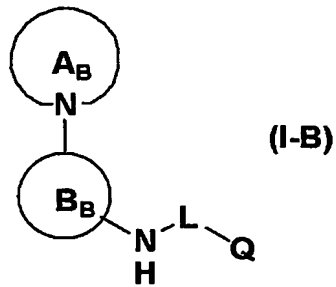
(6) N, N-ジエチル-N' - [2- (1-ピロリジニル) -4-キナゾリニル] -1, 2-エタンジアミン・二塩酸塩。)

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】 請求項2に記載の一般式 (I-A) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とするC<sub>X</sub>C<sub>R4</sub>調節剤。

【請求項4】 一般式 (I-B)

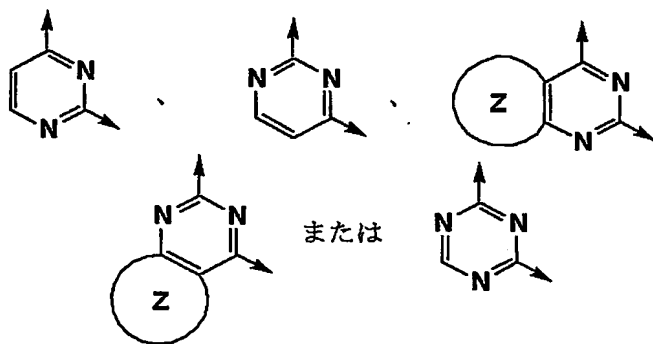
## 【化5】



(式中、環 $A_B$ は少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい、7～15員の飽和または1個の二重結合を含有する単環、二環または三環式複素環を表わし、

環 $B_B$ は

## 【化6】



(基中、環 $Z$ はC5～10単環もしくは二環式炭素環または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい5～10員の単環もしくは二環式複素環を表わす。)を表わし、

$L$ は

(1) 単結合、

(2) C1～8アルキレン、C2～8アルケニレンもしくはC2～8アルキニレン(該アルキレン、アルケニレン、アルキニレンはそれぞれ1～5個の $R^{10}$ によって置換されてもよい。)または

(3)  $R^3$ によって置換されてもよいC3～8炭素環を表わし、

$Q$ は

(1)  $NR^1R^2$

(基中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) 1～5個の  $R^{10}$  によって置換されてもよい  $C1\sim15$  アルキル、 $C2\sim15$  アルケニルもしくは  $C2\sim15$  アルキニルまたは

(iii) 1～5個の  $R^3$  によって置換されてもよい  $C3\sim8$  炭素環または

(iv) 1～5個の  $R^3$  によって置換されてもよい、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環を表わす。) または

(2) 環C (環Cは少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい4～15員の複素環を表わし、環Cは1～5個の  $R^3$  によって置換されてもよい。) を表わし、

$R^3$  は

(1)  $C1\sim15$  アルキル、 $C2\sim15$  アルケニルまたは  $C2\sim15$  アルキニル (該アルキル、アルケニル、アルキニルは1～5個の  $R^{10}$  によって置換されてもよい。)、

(2) オキソまたは

(3)  $R^{10}$  を表わし、

$R^{10}$  は

(1)  $OR^{11}$ 、

(2)  $OCOR^{12}$ 、

(3)  $OCOOR^{13}$ 、

(4)  $NR^{14}R^{15}$ 、

(5)  $NR^{16}COR^{12}$ 、

(6)  $NR^{16}CONR^{14}R^{15}$ 、

(7)  $NR^{16}COOR^{13}$ 、

(8)  $COOR^{13}$ 、

(9)  $COR^{12}$

(10)  $CONR^{14}R^{15}$ 、

- (11)  $\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、
- (12)  $\text{SOR}^{22}$ 、
- (13)  $\text{SO}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、
- (14)  $\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、
- (15)  $\text{B}(\text{OH})_2$ 、
- (16)  $\text{SR}^{11}$ 、
- (17) ハロゲン原子、
- (18) ニトロ、
- (19) シアノまたは
- (20) 環D

(上記の基中、

$\text{R}^{11}$ は

(i) 水素原子、

(ii)  $\text{C}1\sim15$ アルキル、 $\text{C}2\sim15$ アルケニルもしくは $\text{C}2\sim15$ アルキニル (該アルキル、アルケニル、アルキニルは1～5個のハロゲン原子、 $\text{NR}^{14}$   
 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{OR}^{21}$ 、 $\text{SR}^{21}$ または $\text{COOR}^{13}$ によって置換されてもよい。) または

(iii) 環Dを表わし、

$\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ および $\text{R}^{16}$ はそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) 環Dによって置換されてもよい $\text{C}1\sim15$ アルキル、 $\text{C}2\sim15$ アルケニルもしくは $\text{C}2\sim15$ アルキニルまたは

(iii) 環Dを表わし、

環Dは $\text{C}3\sim15$ 単環、二環もしくは三環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環を表わし、

環Dは以下の(1)～(22)から選択される1～5個の基によって置換されてもよい；

(1)  $\text{C}1\sim15$ アルキル、 $\text{C}2\sim15$ アルケニルもしくは $\text{C}2\sim15$ アルキニ

ル

(該アルキル、アルケニルおよびアルキニルは1～5個の $OR^{21}$ 、 $OCOR^{22}$ 、 $OCOOR^{23}$ 、 $NR^{24}R^{25}$ 、 $NR^{26}COR^{22}$ 、 $NR^{26}CONR^{24}R^{25}$ 、 $NR^{26}COOR^{23}$ 、 $COOR^{23}$ 、 $COR^{22}$ 、 $CONR^{24}R^{25}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SOR^{22}$ 、 $SO_2NR^{24}R^{25}$ 、 $NR^{26}SO_2R^{22}$ 、 $B(OH)_2$ 、 $SR^{21}$ 、ハロゲン原子、ニトロまたはシアノによって置換されてもよい。)、

(2) オキソ、

(3)  $OR^{21}$ 、

(4)  $OCOR^{22}$ 、

(5)  $OCOOR^{23}$ 、

(6)  $NR^{24}R^{25}$ 、

(7)  $NR^{26}COR^{22}$ 、

(8)  $NR^{26}CONR^{24}R^{25}$ 、

(9)  $NR^{26}COOR^{23}$ 、

(10)  $COOR^{23}$ 、

(11)  $COR^{22}$ 、

(12)  $CONR^{24}R^{25}$ 、

(13)  $SO_2R^{22}$ 、

(14)  $SOR^{22}$ 、

(15)  $SO_2NR^{24}R^{25}$ 、

(16)  $NR^{26}SO_2R^{22}$ 、

(17)  $B(OH)_2$ 、

(18)  $SR^{21}$ 、

(19) ハロゲン原子、

(20) ニトロ、

(21) シアノまたは

(22) 環E

(上記の基中、 $R^{21}$ は

(i) 水素原子、

(ii)  $\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$  もしくは環Eによって置換されてもよい  $\text{C}^{11}$  ~  $\text{C}^{15}$  アルキル、 $\text{C}^{21}$  ~  $\text{C}^{15}$  アルケニルもしくは  $\text{C}^{21}$  ~  $\text{C}^{15}$  アルキニルまたは

(iii) 環Eを表わし、

$\text{R}^{22}$ 、 $\text{R}^{23}$ 、 $\text{R}^{24}$ 、 $\text{R}^{25}$  および  $\text{R}^{26}$  はそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) 環Eによって置換されてもよい  $\text{C}^{11}$  ~  $\text{C}^{15}$  アルキル、 $\text{C}^{21}$  ~  $\text{C}^{15}$  アルケニルもしくは  $\text{C}^{21}$  ~  $\text{C}^{15}$  アルキニルまたは

(iii) 環Eを表わし、

環Eは  $\text{C}^{31}$  ~  $\text{C}^{15}$  単環、二環式もしくは三環式炭素環または 1 ~ 4 個の窒素原子、1 ~ 2 個の酸素原子および/または 1 個の硫黄原子を含有する 5 ~  $\text{C}^{15}$  員の単環、二環もしくは三環式複素環を表わし、

環Eは 1 ~ 5 個の

(i) フェニルによって置換されてもよい  $\text{C}^{11}$  ~  $\text{C}^{15}$  アルキル、

(ii) ハロゲン原子、

(iii) フェニル、

(iv)  $\text{C}^{11}$  ~  $\text{C}^{15}$  アルコキシ、

(v) 水酸基、

(vi) アミノ基、

(vii) モノ ( $\text{C}^{11}$  ~ 8 アルキル) アミノ基または

(viii) ジ ( $\text{C}^{11}$  ~ 8 アルキル) アミノ基によって置換されてもよい。) を表わし、

環A<sub>B</sub>は 1 ~ 5 個の  $\text{R}^a$  によって置換されてもよく、環B<sub>B</sub>は 1 ~ 5 個の  $\text{R}^b$  によって置換されてもよく、 $\text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  はそれぞれ独立して  $\text{R}^3$  に示される基と同じ基を表わす；

ただし、以下の化合物を除く；

(1)  $\text{N}-[4-(\text{ヘキサヒドロ}-1\text{H}-\text{アゼピン}-1\text{-イル})\text{チエノ}[3,2\text{-d}]\text{ピリミジン}-2\text{-イル}]-1,4\text{-ブタンジアミン}\cdot\text{二塩酸塩}$ 、

(2)  $7-[4-[4,6\text{-ビス}(\text{ヘキサヒドロ}-1\text{H}-\text{アゼピン}-1\text{-イル})]$

)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル-3-フェニル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン、

(3) 4-エトキシ-6-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン、

(4) 4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-6-メチル-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン、

(5) 4-クロロ-6-(ヘキサヒドロ-1H)-アゼピン-1-イル)-N-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン、

(6) 4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-6-メトキシ-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-1, 3, 5-トリアジン-2-アミンおよび

(7) N-[4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1, 4-ブタンジアミン。)

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】 請求項4に記載の一般式(I-B)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とするCXCR4調節剤。

【請求項6】 CXCR4調節作用が炎症・免疫性疾患、アレルギー性疾患、感染症、HIV感染もしくはそれに随伴する疾患、精神・神経性疾患、脳疾患、心・血管性疾患、代謝性疾患または癌疾患の治療および／または予防である、請求項1記載の調節剤。

【請求項7】 CXCR4調節作用が再生医療用剤としての使用である、請求項1記載の調節剤。

【請求項8】 CXCR4調節作用がHIV感染またはそれに随伴する疾患の予防および／または治療である、請求項1記載の調節剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、CXCR4調節剤に関する。



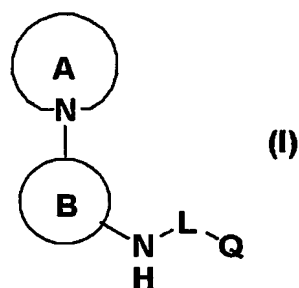
【0002】

さらに詳しくは、本発明は

(1) 一般式 (I)

【0003】

【化7】



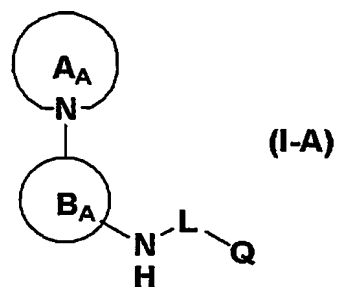
【0004】

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される CXCR4 調節剤、

(2) 一般式 (I-A)

【0005】

【化8】



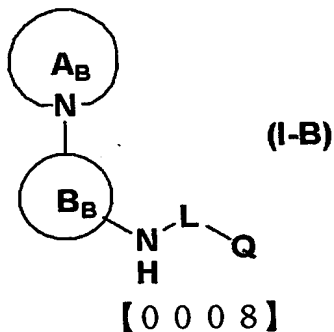
【0006】

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、

(3) 一般式 (I-B)

【0007】

## 【化9】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、

- (4) それらを有効成分とする医薬組成物および
- (5) それらの製造方法に関する。

## 【0009】

## 【発明の背景】

ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞や体細胞の移動にも関わると考えられている。

## 【0010】

血球細胞は種々のサイトカインによってその分化、増殖および細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟などはある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞がある特定の部位に移動、集積して、一連の炎症や免疫反応が起こる。従って、細胞の分化、増殖や死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不可欠な現象である。

## 【0011】

生体内での血球細胞の移動は、まず発生過程において、AGM領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髄から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲ

ルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK細胞、樹状細胞は、骨髄より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に参与する。

#### 【0012】

ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、SDF-1 (Stromal cell derived factor-1; ストローマ細胞由来因子-1) およびその受容体であるCXCR4は種々の免疫・炎症反応にも作用している。例えば、慢性関節リウマチのヒト患者由来の滑膜におけるCD4+T細胞の蓄積と活性化に関与していることが報告されている (J.Immunol. 165 6590-6598 (2000))。さらに、CIAモデルマウスにおいてもCXCR4阻害剤は関節への白血球の集積を抑制し、関節炎スコアを劇的に減少させた (J.Immunol. 167 4648-4692 (2001))。マウスOVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗CXCR4抗体は肺間質に集積する好酸球数を減らし、気道過敏性を抑制した (J.Immunol. 165 499-508 (2000))。

#### 【0013】

SDF-1とその受容体であるCXCR4は造血幹細胞の骨髄での維持に重要な働きをしていることも報告されている (J.Exp.Med. 185 111-120 (1997)、Blood, 97, 3354-3360 (2001))。したがって、SDF-1およびCXCR4の制御は末梢血への造血幹細胞動員を調節することが期待され、末梢血幹細胞移植さらには再生移植治療に有用である。

#### 【0014】

SDF-1およびCXCR4は乳癌、前立腺癌、卵巣癌などの種々の癌細胞浸潤に関与しており (Nature 410 50-56 (2001), Cancer Res 62 1832 - 1837 (2002), Cancer Res 62 5930-5938 (2002))、SCIDマウスへのヒト乳癌細胞株の移入モデルにおいて抗CXCR4抗体が乳癌細胞の肺への転移を抑制した (Nature 410 50-56 (2001))。またヒト卵巣上皮性腫瘍においてSDF-1が高発現することにより、形質性細胞様樹状細胞の蓄積を促進して腫瘍免疫に参与する骨髄樹状細胞の働きを阻害し、腫瘍免疫を抑制している (Nat.Med. 12 1339 (2001))。

))。さらに非ホジキンリンパ腫細胞の増殖、移動に関与し、ヒト非ホジキンリンパ腫細胞のNOD/SCIDマウスへの移入モデルにおいて、抗CXCR4抗体が腫瘍細胞の増殖を抑制し、マウスの死亡率を改善した(Cancer Res 62 3106-3112 (2002))。

#### 【0015】

SDF-1およびCXCR4は記憶と学習に必須の海馬歯状回顆粒細胞の形成に重要な役割を果たしており、成人の可塑性と海馬の病態に関連した疾患、例えばアルツハイマー病や脳卒中、癲癇などの進展に関与している(Development 129 4249-4260 (2002), Trends Neuroscience 25 548-549 (2002))。

#### 【0016】

SDF-1およびCXCR4は糖尿病の進展に関与する自己反応性B細胞の機能に必須であり、NODマウスに対して、抗SDF-1抗体が血糖値を減少させ、末梢組織中の成熟IgM+B細胞数を減少させた(Immunology 107 222-232 (2002))。またヒト動脈硬化プラークでSDF-1が高発現し、血小板を活性化させた(Circ.Res. 86 131-138 (2000))。

#### 【0017】

またSDF-1/CXCR4ノックアウトマウスの結果から、SDF-1はリンパ球以外に中枢神経組織、心臓、胃腸管の血管の機能に必須であることが示されている(Nature 382 635-639 1996, Nature 393 591-594 1998, Nature 393 595-599 1998)。このことから、これらの組織の疾患に関与していると考えられる。

#### 【0018】

このように、ケモカイン受容体は種々の特異的な細胞において、ある特定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与している。

#### 【0019】

ヒト免疫不全ウイルス(以下、HIVと略する。)感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群(エイズ(AIDS)と呼ばれている。)は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞であるCD4陽

性細胞にH I Vの感染が一度成立すると、H I Vは患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司るT細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹などの様々な免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎などの種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カポジ肉腫などの悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

#### 【0020】

現在エイズに対する各種の予防および／または治療方法としては、例えば、（1）逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の投与によるH I Vの増殖抑制、（2）免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和などが試みられている。

#### 【0021】

H I Vは、免疫系の中樞を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、T細胞の膜上に発現している膜蛋白CD4を利用することは、1985年より知られている（Cell, 52, 631 (1985)）。CD4分子は433個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞などで発現が見られる。しかし、CD4分子のみではH I Vの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、H I Vが細胞に感染する際に関わるCD4分子以外の因子が存在する可能性が示唆されるようになった。

#### 【0022】

1996年にCD4分子以外のH I V感染にかかわる因子としてフージン（Fusin）という細胞膜蛋白が同定された（Science, 272, 872 (1996)）。このフージン分子は、SDF-1の受容体、すなわちCXCR4であることが証明された。更に、インビトロでSDF-1が、T細胞指向性（X4）H I Vの感染を特異的に抑制することも証明された（Nature, 382, 829 (1996)、Nature, 382, 833 (1996)）。すなわち、SDF-1がH I Vより先にCXCR4に結合することによって、H I Vが細胞に感染するための足掛かりを奪い、H I Vの感染が阻害されたと考えられる。

## 【0023】

また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ の受容体であるCCR5も、マクロファージ指向性(R5)HIVが感染する際に利用されることが発見された(Science, 272, 1955 (1996))。

## 【0024】

従って、HIVとCXCR4やCCR5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVウイルスに結合し、該ウイルスがCXCR4やCCR5に結合できない状態にさせるものは、HIV感染阻害剤となり得る可能性がある。また当初、HIV感染阻害剤として発見された低分子化合物が、実はCXCR4のアンタゴニストであることが示された例もある(Nature Medicine, 4, 72 (1998))。

## 【0025】

以上から、ケモカインおよびケモカイン受容体は、炎症、免疫疾患またはHIV感染に深く関与している。例えば、CXCR4調節作用を有する化合物は、例えば、炎症・免疫性疾患、アレルギー性疾患、感染症、特にHIV感染およびそれに随伴する疾患、精神・神経性疾患、脳疾患、心・血管性疾患、代謝性疾患、癌疾患の治療または予防に有効である。また、骨髄移植または遺伝子治療のための幹細胞のイン・ビトロ(in vitro)またはイン・ビボ(in vivo)増幅ならびに末梢血幹細胞動員、組織修復などを目的とした再生医療にも用いることが有用である。

## 【0026】

炎症・免疫性疾患としては、例えば、慢性関節リウマチ、関節炎、痛風、移植臓器拒絶、移植片対宿主病(GVHD)、腎炎、乾癬、鼻炎、結膜炎、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、細菌感染に伴うショック、肺繊維症、全身性応答症候群(SIRS)、急性肺障害、糖尿病などが挙げられる。

## 【0027】

アレルギー性疾患としては、例えば、喘息、アトピー性皮膚炎、鼻炎、結膜炎などが挙げられる。

## 【0028】

感染症、特にHIV感染およびそれに随伴する疾患としては、例えば、後天性

免疫不症候群 (AIDS)、カンジダ症、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス網膜炎、カポジ肉腫、悪性リンパ腫、エイズ脳症、細菌性敗血症などが挙げられる。

### 【0029】

精神・神経性疾患、脳疾患としては、例えば、アルツハイマー病を含む痴呆症、パーキンソン病、脳卒中、てんかん、脳梗塞、統合性失調症、末梢神経障害などが挙げられる。

### 【0030】

心・血管性疾患としては、例えば、動脈硬化、虚血再灌流傷害、高血圧、心筋梗塞、狭心症、心不全などが挙げられる。

### 【0031】

代謝性疾患としては、例えば、糖尿病、骨粗鬆症、前立腺肥大、頻尿などが挙げられる。

### 【0032】

癌疾患としては、例えば、乳癌、悪性リンパ腫を初めとする悪性腫瘍、癌転移、放射線療法／化学療法後の骨髄抑制または血小板減少症などが挙げられる。

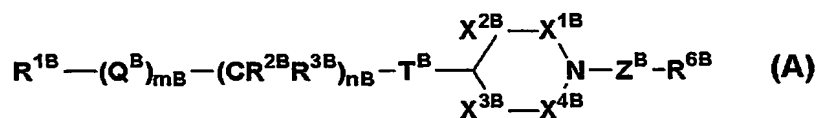
### 【0033】

#### 【従来の技術】

特許文献1には、一般式 (A)

### 【0034】

#### 【化10】



### 【0035】

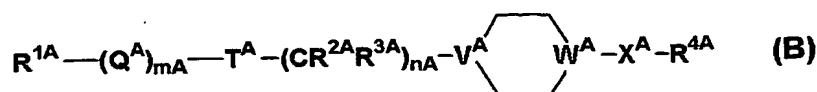
で示されるピペラジンまたはピペリジン誘導体がケモカイン受容体調節剤（特にCCR1、CCR3）であり、炎症性疾患、自己免疫疾患、胃腸障害、HIV疾患、全身性疾患などの治療に有用であると記載されている。

### 【0036】

特許文献2には、一般式 (B)

【0037】

【化11】



【0038】

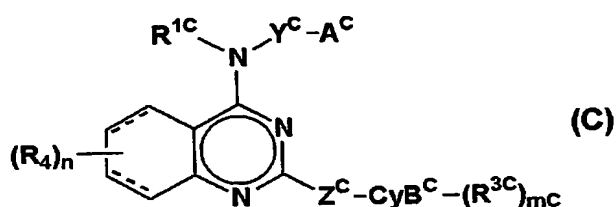
で示される 1, 4-ピペリジン誘導体がケモカイン受容体関連疾患の治療に有用であると記載されている。

【0039】

特許文献 3 には、一般式 (C)

【0040】

【化12】



【0041】

で示されるキナゾリン誘導体が c GMP ホスホジエステラーゼ阻害および TXA<sub>2</sub> 阻害作用を有することが記載されている。

【0042】

特許文献 4 には、N-[4-(4-モルホリニル)-2-キナゾリニル]-1, 2-エタンジアミン・二塩酸塩 (CAS No. 59870-53-0) N, N-ジエチル-N'-[2-(1-ピロリジニル)-4-キナゾリニル]-1, 2-エタンジアミン (CAS No. 59870-50-7) および N, N-ジエチル-N'-[2-(1-ピロリジニル)-4-キナゾリニル]-1, 2-エタンジアミン・二塩酸塩 (CAS No. 59870-51-8) が血栓症阻害作用を有することが開示されている。

【0043】

特許文献 5 には、N, N-ジメチル-N'-[2-(4-フェニル-1-ピペリジニル)-4-ピリミジニル]-1, 2-エチレンジアミン (CAS No. 131039-38-8) が神経系の薬剤として記載されている。



## 【0044】

特許文献6には、N-[(3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)メチル]-N'-[2-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジニル]-1, 3-プロパンジアミン・シュウ酸塩 (CAS No. 169747-23-3) が血管収縮作用を有することが記載されている。

## 【0045】

特許文献7には、蛍光漂白剤が記載されており、その中に7-[4-[4, 6-ビス(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル-3-フェニル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン (CAS No. 19695-38-6) が記載されている。

## 【0046】

特許文献8には、N-[4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル-1, 4-ブタンジアミン (CAS No. 31895-98-4) が記載されている。

## 【0047】

その他、N-[(3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)メチル]-N'-[2-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジニル]-1, 3-プロパンジアミンがCAS No. 169747-22-2、4-エトキシ-6-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-1, 3, 5-トリアジン-2-アミンがCAS No. 295344-71-7、4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-6-メチル-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-1, 3, 5-トリアジン-2-アミンがCAS No. 332167-02-9、4-クロロ-6-(ヘキサヒドロ-1H)-アゼピン-1-イル)-N-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1, 3, 5-トリアジン-2-アミンがCAS No. 37484-66-9、4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-6-メトキシ-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-1, 3, 5-トリアジン-2-アミンがCAS No. 384845-62-9として知られている。

【特許文献1】 国際公開第200114333号パンフレット

【特許文献 2】 国際公開第 200058305 号パンフレット

【特許文献 3】 特許公開公報平 6-192235 号明細書

【特許文献 4】 米国特許公報 3956495 号明細書

【特許文献 5】 特許公開公報平 3-14568 号明細書

【特許文献 6】 国際公開第 9505383 号パンフレット

【特許文献 7】 ドイツ特許 1794396 号明細書

【特許文献 8】 日本公告昭 51-9759 号明細書

本発明者らは、CXC R 4 に結合し、作用を及ぼす化合物を見出すべく鋭意研究した結果、一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩が CXC R 4 の作用を調節すること、ならびにその化合物が各種疾患の予防および／または治療剤として有用であることを見出すことができた。

【0048】

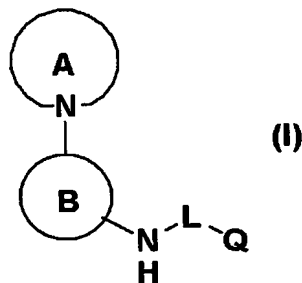
【発明の開示】

本発明は、

[1] 一般式 (I)

【0049】

【化 13】



【0050】

(式中、環 A は少なくとも 1 個の窒素原子を含有し、さらに 1～3 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有してもよい、4～15 員の単環、二環または三環式複素環を表わし、  
環 B は少なくとも 1 個の窒素原子を含有し、さらに 1～3 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有してもよい 5～15 員の単環、二環または三環式複素環を表わし、

Lは

- (1) 単結合、
- (2) C<sup>1</sup>～8アルキレン、C<sup>2</sup>～8アルケニレンもしくはC<sup>2</sup>～8アルキニレン（該アルキレン、アルケニレン、アルキニレンはそれぞれ1～5個のR<sup>10</sup>によって置換されてもよい。）または
- (3) R<sup>3</sup>によって置換されてもよいC<sup>3</sup>～8炭素環を表わし、

Qは

- (1) NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>  
（基中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、
- (i) 水素原子、
- (ii) 1～5個のR<sup>10</sup>によって置換されてもよいC<sup>1</sup>～15アルキル、C<sup>2</sup>～15アルケニルもしくはC<sup>2</sup>～15アルキニルまたは
- (iii) 1～5個のR<sup>3</sup>によって置換されてもよいC<sup>3</sup>～8炭素環または
- (iv) 1～5個のR<sup>3</sup>によって置換されてもよい、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環を表わす。）または
- (2) 環C（環Cは少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい4～15員の複素環を表わし、環Cは1～5個のR<sup>3</sup>によって置換されてもよい。）

を表わし、

複数のR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、

- (1) C<sup>1</sup>～15アルキル、C<sup>2</sup>～15アルケニルまたはC<sup>2</sup>～15アルキニル（該アルキル、アルケニル、アルキニルは1～5個のR<sup>10</sup>によって置換されてもよい。）、
- (2) オキソまたは
- (3) R<sup>10</sup>を表わし、

複数のR<sup>10</sup>はそれぞれ独立して、

- (1) OR<sup>11</sup>、
- (2) OCOR<sup>12</sup>、

- (3)  $\text{OCOOR}^{13}$ 、
- (4)  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、
- (5)  $\text{NR}^{16}\text{COR}^{12}$ 、
- (6)  $\text{NR}^{16}\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、
- (7)  $\text{NR}^{16}\text{COOR}^{13}$ 、
- (8)  $\text{COOR}^{13}$ 、
- (9)  $\text{COR}^{12}$
- (10)  $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、
- (11)  $\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、
- (12)  $\text{SOR}^{22}$ 、
- (13)  $\text{SO}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、
- (14)  $\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、
- (15)  $\text{B}(\text{OH})_2$ 、
- (16)  $\text{SR}^{11}$ 、
- (17) ハロゲン、
- (18) ニトロ、
- (19) シアノまたは
- (20) 環D

(上記の基中、

$\text{R}^{11}$ は

- (i) 水素原子、
- (ii)  $\text{C}1\sim15$ アルキル、 $\text{C}2\sim15$ アルケニルもしくは $\text{C}2\sim15$ アルキニル（該アルキル、アルケニル、アルキニルは1～5個のハロゲン原子、 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{OR}^{21}$ 、 $\text{SR}^{21}$ 、 $\text{COOR}^{13}$ または環Dによって置換されてもよい。）または
- (iii) 環Dを表わし、  
 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ および $\text{R}^{16}$ はそれぞれ独立して、
- (i) 水素原子、
- (ii) 環Dによって置換されてもよい $\text{C}1\sim15$ アルキル、 $\text{C}2\sim15$ アルケニ

ルもしくはC 2～15アルキニルまたは

(iii) 環Dを表わし、

環DはC 3～15単環、二環もしくは三環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環を表わし、

環Dは以下の(1)～(22)から選択される1～5個の基によって置換されてもよい；

(1) C 1～15アルキル、C 2～15アルケニルもしくはC 2～15アルキニル

(該アルキル、アルケニルおよびアルキニルは1～5個のOR<sup>21</sup>、OCOR<sup>22</sup>、OCOOR<sup>23</sup>、NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、NR<sup>26</sup>COR<sup>22</sup>、NR<sup>26</sup>CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、NR<sup>26</sup>COOR<sup>23</sup>、COOR<sup>23</sup>、COR<sup>22</sup>、CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SOR<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、NR<sup>26</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、B(OH)<sub>2</sub>、SR<sup>21</sup>、ハロゲン原子、ニトロまたはシアノによって置換されてもよい。)、

(2) オキソ、

(3) OR<sup>21</sup>、

(4) OCOR<sup>22</sup>、

(5) OCOOR<sup>23</sup>、

(6) NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(7) NR<sup>26</sup>COR<sup>22</sup>、

(8) NR<sup>26</sup>CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(9) NR<sup>26</sup>COOR<sup>23</sup>、

(10) COOR<sup>23</sup>、

(11) COR<sup>22</sup>、

(12) CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(13) SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、

(14) SOR<sup>22</sup>、

(15) SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(16)  $\text{NR}^{26}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、

(17)  $\text{B}(\text{OH})_2$ 、

(18)  $\text{SR}^{21}$ 、

(19) ハロゲン原子、

(20) ニトロ、

(21) シアノまたは

(22) 環E

(上記の基中、 $\text{R}^{21}$ は

(i) 水素原子、

(ii)  $\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ もしくは環Eによって置換されてもよい $\text{C}1$ ～ $15$ アルキル、 $\text{C}2$ ～ $15$ アルケニルもしくは $\text{C}2$ ～ $15$ アルキニルまたは

(iii) 環Eを表わし、

$\text{R}^{22}$ 、 $\text{R}^{23}$ 、 $\text{R}^{24}$ 、 $\text{R}^{25}$ および $\text{R}^{26}$ はそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) 環Eによって置換されてもよい $\text{C}1$ ～ $15$ アルキル、 $\text{C}2$ ～ $15$ アルケニルもしくは $\text{C}2$ ～ $15$ アルキニルまたは

(iii) 環Eを表わし、

環Eは $\text{C}3$ ～ $15$ 単環、二環式もしくは三環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～ $15$ 員の単環、二環もしくは三環式複素環を表わし、

環Eは1～5個の

(i) フェニルによって置換されてもよい $\text{C}1$ ～ $15$ アルキル、

(ii) ハロゲン原子、

(iii) フェニル、

(iv)  $\text{C}1$ ～ $15$ アルコキシ、

(v) 水酸基、

(vi) アミノ基、

(vii) モノ ( $\text{C}1$ ～ $8$ アルキル) アミノ基または

(viii) ジ ( $\text{C}1$ ～ $8$ アルキル) アミノ基によって置換されてもよい。)

を表わし、

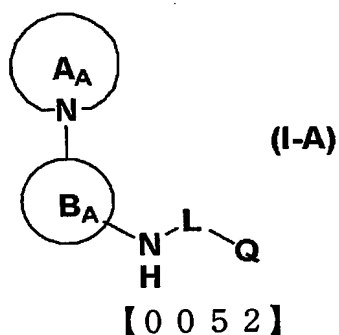
環Aは1～5個の $R^a$ によって置換されてもよく、環Bは1～5個の $R^b$ によって置換されてもよく、 $R^a$ および $R^b$ はそれぞれ独立して $R^3$ に示される基と同じ基を表わす。）

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とするCXC R 4調節剤、

[2] 一般式 (I-A)

【0051】

【化14】



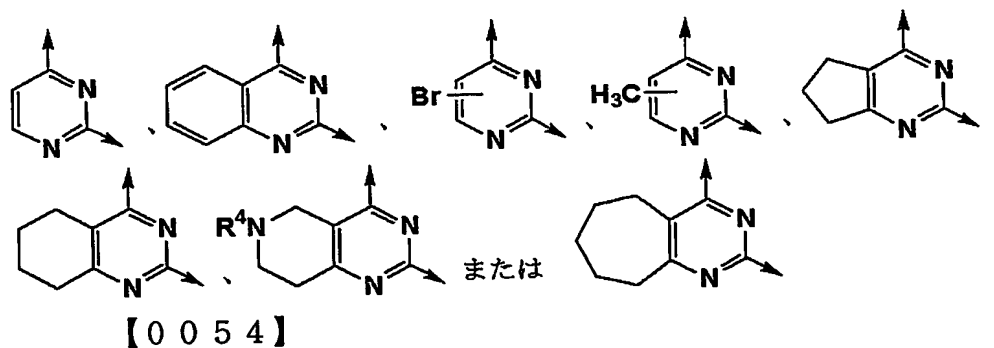
(式中、環 $A_A$ は少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい、4～15員の飽和または1個の二重結合を含有する単環、二環または三環式複素環を表わし、

環 $B_A$ は $B_A^1$ または $B_A^2$ を表わし、

$B_A^1$ は

【0053】

【化15】

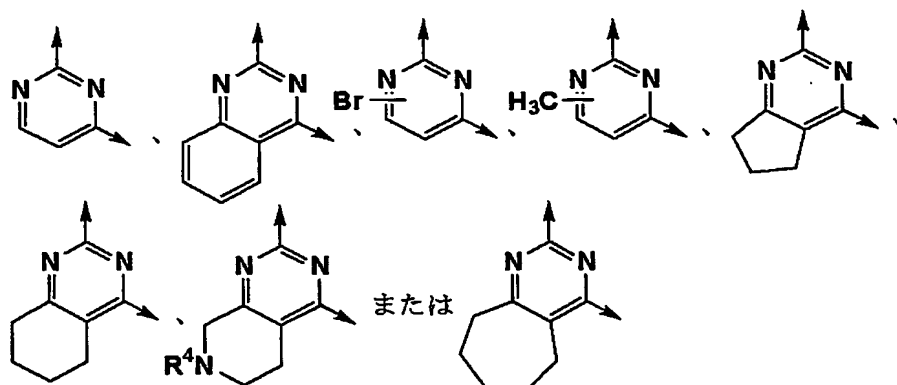


を表わし、

$BA^2$  は

【0055】

【化16】



【0056】

を表わし

(基中、 $R^4$  は

- (i) 水素原子、
- (ii) 1～5個の $R^{10}$ によって置換されてもよい $C1\sim15$ アルキル、 $C2\sim15$ アルケニルもしくは $C2\sim15$ アルキニルまたは
- (iii) 1～5個の $R^3$ によって置換されてもよい $C3\sim8$ 炭素環、
- (iv) 1～5個の $R^3$ によって置換されてもよい、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環、
- (v)  $COR^5$  (基中、 $R^5$  は $C1\sim15$ アルキル、 $C2\sim15$ アルケニル、 $C2\sim15$ アルキニルまたはフェニルを表わす。) または
- (vi)  $COOR^6$  (基中、 $R^6$  は $C1\sim15$ アルキル、 $C2\sim15$ アルケニル、 $C2\sim15$ アルキニルまたはフェニルを表わす。) を表わす。)

を表わし、

$L$  は

- (1) 単結合、
- (2)  $C1\sim8$ アルキレン、 $C2\sim8$ アルケニレンもしくは $C2\sim8$ アルキニレン (該アルキレン、アルケニレン、アルキニレンはそれぞれ1～5個の $R^{10}$ に



よって置換されてもよい。) または

(3)  $R^3$  によって置換されてもよい  $C_3 \sim 8$  炭素環を表わし、

Qは

(1)  $NR^1R^2$

(基中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) 1～5個の  $R^{10}$  によって置換されてもよい  $C_1 \sim 15$  アルキル、 $C_2 \sim 15$  アルケニルもしくは  $C_2 \sim 15$  アルキニルまたは

(iii) 1～5個の  $R^3$  によって置換されてもよい  $C_3 \sim 8$  炭素環または

(iv) 1～5個の  $R^3$  によって置換されてもよい、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環を表わす。) または

(2) 環C (環Cは少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有してもよい4～15員の複素環を表わし、環Cは1～5個の  $R^3$  によって置換されてもよい。) を表わし、

複数の  $R^3$  はそれぞれ独立して、

(1)  $C_1 \sim 15$  アルキル、 $C_2 \sim 15$  アルケニルまたは  $C_2 \sim 15$  アルキニル

(該アルキル、アルケニル、アルキニルは1～5個の  $R^{10}$  によって置換されてもよい。)、

(2) オキソまたは

(3)  $R^{10}$  を表わし、

複数の  $R^{10}$  はそれぞれ独立して、

(1)  $OR^{11}$ 、

(2)  $OCOR^{12}$ 、

(3)  $OCOOR^{13}$ 、

(4)  $NR^{14}R^{15}$ 、

(5)  $NR^{16}COR^{12}$ 、

(6)  $NR^{16}CONR^{14}R^{15}$ 、

(7)  $\text{NR}^{16}\text{COOR}^{13}$ 、

(8)  $\text{COOR}^{13}$ 、

(9)  $\text{COR}^{12}$

(10)  $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、

(11)  $\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、

(12)  $\text{SOR}^{22}$ 、

(13)  $\text{SO}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、

(14)  $\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、

(15)  $\text{B}(\text{OH})_2$ 、

(16)  $\text{SR}^{11}$ 、

(17) ハロゲン原子、

(18) ニトロ、

(19) シアノまたは

(20) 環D

(上記の基中、

$\text{R}^{11}$ は

(i) 水素原子、

(ii)  $\text{C}^{1\sim 15}$ アルキル、 $\text{C}^{2\sim 15}$ アルケニルもしくは $\text{C}^{2\sim 15}$ アルキニル (該アルキル、アルケニル、アルキニルは1～5個のハロゲン原子、 $\text{NR}^{14}$   
 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{OR}^{21}$ 、 $\text{SR}^{21}$ 、 $\text{COOR}^{13}$ または環Dによって置換されてもよい。) または

(iii) 環Dを表わし、

$\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ および $\text{R}^{16}$ はそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) 環Dによって置換されてもよい $\text{C}^{1\sim 15}$ アルキル、 $\text{C}^{2\sim 15}$ アルケニルもしくは $\text{C}^{2\sim 15}$ アルキニルまたは

(iii) 環Dを表わし、

環Dは $\text{C}^{3\sim 15}$ 単環、二環もしくは三環式炭素環または1～4個の窒素原子、  
1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環

、二環もしくは三環式複素環を表わし、

環Dは以下の(1)～(22)から選択される1～5個の基によって置換されてもよい;

(1) C<sub>1</sub>～15アルキル、C<sub>2</sub>～15アルケニルもしくはC<sub>2</sub>～15アルキニル

(該アルキル、アルケニルおよびアルキニルは1～5個のOR<sup>21</sup>、OCOR<sup>22</sup>、OCOOR<sup>23</sup>、NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、NR<sup>26</sup>COR<sup>22</sup>、NR<sup>26</sup>CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、NR<sup>26</sup>COOR<sup>23</sup>、COOR<sup>23</sup>、COR<sup>22</sup>、CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SOR<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、NR<sup>26</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、B(OH)<sub>2</sub>、SR<sup>21</sup>、ハロゲン原子、ニトロまたはシアノによって置換されてもよい。)、

(2) オキソ、

(3) OR<sup>21</sup>、

(4) OCOR<sup>22</sup>、

(5) OCOOR<sup>23</sup>、

(6) NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(7) NR<sup>26</sup>COR<sup>22</sup>、

(8) NR<sup>26</sup>CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(9) NR<sup>26</sup>COOR<sup>23</sup>、

(10) COOR<sup>23</sup>、

(11) COR<sup>22</sup>、

(12) CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(13) SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、

(14) SOR<sup>22</sup>、

(15) SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(16) NR<sup>26</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、

(17) B(OH)<sub>2</sub>、

(18) SR<sup>21</sup>、

(19) ハロゲン原子、

(20) ニトロ、

(21) シアノまたは

(22) 環E

(上記の基中、R<sup>21</sup>は

(i) 水素原子、

(ii) COR<sup>22</sup>、NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>もしくは環Eによって置換されてもよいC<sup>1</sup>～15アルキル、C<sup>2</sup>～15アルケニルもしくはC<sup>2</sup>～15アルキニルまたは

(iii) 環Eを表わし、

R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>およびR<sup>26</sup>はそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) 環Eによって置換されてもよいC<sup>1</sup>～15アルキル、C<sup>2</sup>～15アルケニルもしくはC<sup>2</sup>～15アルキニルまたは

(iii) 環Eを表わし、

環EはC<sup>3</sup>～15単環、二環式もしくは三環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環を表わし、

環Eは1～5個の

(i) フェニルによって置換されてもよいC<sup>1</sup>～15アルキル、

(ii) ハロゲン原子、

(iii) フェニル、

(iv) C<sup>1</sup>～15アルコキシ、

(v) 水酸基、

(vi) アミノ基、

(vii) モノ (C<sup>1</sup>～8アルキル) アミノ基または

(viii) ジ (C<sup>1</sup>～8アルキル) アミノ基によって置換されてもよい。)

を表わし、

環A<sub>A</sub>は1～5個のR<sup>a</sup>によって置換されてもよく、環B<sub>B</sub>は1～5個のR<sup>b</sup>によって置換されてもよく、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ独立してR<sup>3</sup>に示される基と同じ基を表わす；

ただし、以下の化合物を除く：

(1) N- [4- (4-モルホリニル) -2-キナゾリニル] -1, 2-エタンジアミン・二塩酸塩、

(2) N, N-ジメチル-N' - [2- (4-フェニル-1-ピペリジニル) -4-ピリミジニル] -1, 2-エチレンジアミン、

(3) N- [ (3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) メチル] -N' - [2- (1-ピペリジニル) -4-ピリミジニル] -1, 3-プロパンジアミン、

(4) N- [ (3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) メチル] -N' - [2- (1-ピペリジニル) -4-ピリミジニル] -1, 3-プロパンジアミン・シュウ酸塩、

(5) N, N-ジエチル-N' - [2- (1-ピロリジニル) -4-キナゾリニル] -1, 2-エタンジアミンおよび

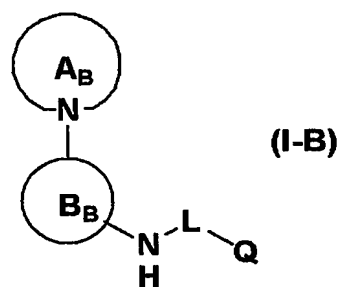
(6) N, N-ジエチル-N' - [2- (1-ピロリジニル) -4-キナゾリニル] -1, 2-エタンジアミン・二塩酸塩。)

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、

[3] 一般式 (I-B)

【0057】

【化17】



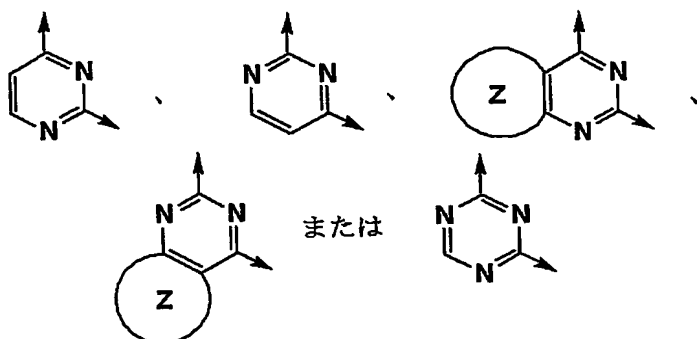
【0058】

(式中、環A<sub>B</sub>は少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよく、7～15員の飽和または1個の二重結合を含有する単環、二環または三環式複素環を表わし、

環B<sub>B</sub>は

【0059】

【化18】



【0060】

(基中、環ZはC5～10単環もしくは二環式炭素環または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい5～10員の単環もしくは二環式複素環を表わす。)を表わし、

Lは

- (1) 単結合、
- (2) C1～8アルキレン、C2～8アルケニレンもしくはC2～8アルキニレン(該アルキレン、アルケニレン、アルキニレンはそれぞれ1～5個のR<sup>10</sup>によって置換されてもよい。)または
- (3) R<sup>3</sup>によって置換されてもよいC3～8炭素環を表わし、

Qは

- (1) NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>

(基中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、

- (i) 水素原子、
- (ii) 1～5個のR<sup>10</sup>によって置換されてもよいC1～15アルキル、C2～15アルケニルもしくはC2～15アルキニルまたは
- (iii) 1～5個のR<sup>3</sup>によって置換されてもよいC3～8炭素環または
- (iv) 1～5個のR<sup>3</sup>によって置換されてもよい、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環を表わす。)または

(2) 環C (環Cは少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1~2個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有してもよい4~15員の複素環を表わし、環Cは1~5個のR<sup>3</sup>によって置換されてもよい。) を表わし、

R<sup>3</sup>は

(1) C<sup>1</sup>~15アルキル、C<sup>2</sup>~15アルケニルまたはC<sup>2</sup>~15アルキニル (該アルキル、アルケニル、アルキニルは1~5個のR<sup>10</sup>によって置換されてもよい。)、

(2) オキソまたは

(3) R<sup>10</sup>を表わし、

R<sup>10</sup>は

(1) OR<sup>11</sup>、

(2) OCOR<sup>12</sup>、

(3) OCOOR<sup>13</sup>、

(4) NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、

(5) NR<sup>16</sup>COR<sup>12</sup>、

(6) NR<sup>16</sup>CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、

(7) NR<sup>16</sup>COOR<sup>13</sup>、

(8) COOR<sup>13</sup>、

(9) COR<sup>12</sup>

(10) CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、

(11) SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、

(12) SOR<sup>22</sup>、

(13) SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、

(14) NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、

(15) B(OH)<sub>2</sub>、

(16) SR<sup>11</sup>、

(17) ハロゲン原子、

(18) ニトロ、

(19) シアノまたは

(20) 環D

(上記の基中、

R<sup>11</sup>は

(i) 水素原子、

(ii) C<sup>1</sup>～C<sup>15</sup>アルキル、C<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルケニルもしくはC<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルキニル(該アルキル、アルケニル、アルキニルは1～5個のハロゲン原子、NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、OR<sup>21</sup>、SR<sup>21</sup>またはCOOR<sup>13</sup>によって置換されてもよい。)  
または

(iii) 環Dを表わし、

R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>はそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) 環Dによって置換されてもよいC<sup>1</sup>～C<sup>15</sup>アルキル、C<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルケニルもしくはC<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルキニルまたは

(iii) 環Dを表わし、

環DはC<sup>3</sup>～C<sup>15</sup>単環、二環もしくは三環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環を表わし、

環Dは以下の(1)～(22)から選択される1～5個の基によって置換されてもよい;

(1) C<sup>1</sup>～C<sup>15</sup>アルキル、C<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルケニルもしくはC<sup>2</sup>～C<sup>15</sup>アルキニル

(該アルキル、アルケニルおよびアルキニルは1～5個のOR<sup>21</sup>、OCOR<sup>22</sup>、OCOOR<sup>23</sup>、NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、NR<sup>26</sup>COR<sup>22</sup>、NR<sup>26</sup>CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、NR<sup>26</sup>COOR<sup>23</sup>、COOR<sup>23</sup>、COR<sup>22</sup>、CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、SOR<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、NR<sup>26</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、B(OH)<sub>2</sub>、SR<sup>21</sup>、ハロゲン原子、ニトロまたはシアノによって置換されてもよい。)、

(2) オキソ、



- (3) OR<sup>21</sup>、
- (4) OCOR<sup>22</sup>、
- (5) OCOOR<sup>23</sup>、
- (6) NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、
- (7) NR<sup>26</sup>COR<sup>22</sup>、
- (8) NR<sup>26</sup>CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、
- (9) NR<sup>26</sup>COOR<sup>23</sup>、
- (10) COOR<sup>23</sup>、
- (11) COR<sup>22</sup>、
- (12) CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、
- (13) SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、
- (14) SOR<sup>22</sup>、
- (15) SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、
- (16) NR<sup>26</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>、
- (17) B(OH)<sub>2</sub>、
- (18) SR<sup>21</sup>、
- (19) ハロゲン原子、
- (20) ニトロ、
- (21) シアノまたは
- (22) 環E

(上記の基中、R<sup>21</sup>は

- (i) 水素原子、
  - (ii) COR<sup>22</sup>、NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>もしくは環Eによって置換されてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>15</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>15</sub>アルケニルもしくはC<sub>2</sub>～C<sub>15</sub>アルキニルまたは
  - (iii) 環Eを表わし、
- R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>およびR<sup>26</sup>はそれぞれ独立して、

- (i) 水素原子、
- (ii) 環Eによって置換されてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>15</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>15</sub>アルケニルもしくはC<sub>2</sub>～C<sub>15</sub>アルキニルまたは

(iii) 環Eを表わし、

環EはC 3～15単環、二環式もしくは三環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環を表わし、

環Eは1～5個の

(i) フェニルによって置換されてもよいC 1～15アルキル、

(ii) ハロゲン原子、

(iii) フェニル、

(iv) C 1～15アルコキシ、

(v) 水酸基、

(vi) アミノ基、

(vii) モノ (C 1～8アルキル) アミノ基または

(viii) ジ (C 1～8アルキル) アミノ基によって置換されてもよい。) を表わし、

環A<sub>B</sub>は1～5個のR<sup>a</sup>によって置換されてもよく、環B<sub>B</sub>は1～5個のR<sup>b</sup>によって置換されてもよく、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ独立してR<sup>3</sup>に示される基と同じ基を表わす；

ただし、以下の化合物を除く；

- (1) N- [4- (ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル) チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2-イル] -1, 4-ブタンジアミン・二塩酸塩、
- (2) 7- [4- [ [4, 6-ビス (ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル-3-フェニル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン、
- (3) 4-エトキシ-6- (ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル) -N- [3- (4-モルホリニル) プロピル] -1, 3, 5-トリアジン-2-アミン、
- (4) 4- (ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル) -6-メチル-N- [3- (4-モルホリニル) プロピル] -1, 3, 5-トリアジン-2-アミン、
- (5) 4-クロロ-6- (ヘキサヒドロ-1H) -アゼピン-1-イル) -N-

[2-(4-モルホリニル)エチル]-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン、  
(6) 4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-6-メトキシ-N-  
[3-(4-モルホリニル)プロピル-1, 3, 5-トリアジン-2-アミンお  
よび

(7) N-[4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)チエノ[3, 2-  
-d]ピリミジン-2-イル-1, 4-ブタンジアミン。)

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、

[4] それらを有効成分とする医薬組成物または再生医療用剤および

[5] それらの製造方法

に関する。

#### 【0061】

本発明の一般式(I)中、環Aによって表わされる少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1~3個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有してもよい4~15員の単環、二環または三環式複素環としては、少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1~3個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有してもよい4~15員の単環、二環または三環式複素環アリールまたはその一部または全部が飽和したものを表わす。

#### 【0062】

少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1~3個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有してもよい4~15員の単環、二環または三環式複素環アリールとしては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、アゼピン、ジアゼピン、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ペリミジンなどが挙げられる。

#### 【0063】

少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1~3個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有してもよい4~15員の単環、二

環または三環式複素環アリールの一部または全部が飽和したものとしては、例えば、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリ

ン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジンなどが挙げられる。

#### 【0064】

本発明の一般式 (I) 中、環Bによって表わされる少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい5～15員の単環、二環または三環式複素環としては、少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい5～15員の単環、二環または三環式複素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和したものを表わす。

#### 【0065】

少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい5～15員の単環、二環または三環式複素環アリールとしては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フェノチ

アジン、フェノキサジン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジンなどが挙げられる。

### 【0066】

少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい5～15員の単環、二環または三環式複素環アリールのうち一部または全部が飽和したものとしては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイ

ソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジンなどが挙げられる。

#### 【0067】

本発明の一般式 (I-A) 中、環 A<sub>A</sub> によって表わされる少なくとも 1 個の窒素原子を含有し、さらに 1～3 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有してもよい、4～15 員の飽和または 1 個の二重結合を含有する単環、二環または三環式複素環としては、例えば、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール

、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアジアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロアクリジンなどが挙げられる。

#### 【0068】

本発明の一般式（I-B）中、環A<sub>B</sub>によって表わされる少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい、7～15員の飽和または1個の二重結合を含有する単環、二環または三環式複素環としては、例えば、パーヒドロアゼピン、パーヒドロアゾシン、パーヒドロアゾニン、パーヒドロアゼシン、アザウンデカン、アザドデカン、アザトリデカン、アザペンタデカン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゾシン、パーヒドロジアゾニン、パーヒドロジアゼシン、ジアザウンデカン、ジアザドデカン、ジアザトリデカン、ジアザペンタデカン、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロインドール、パーヒドロイソインドール、パーヒドロフタラジン、パーヒドロインドリジン、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロインダゾール、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロキノリジン、パーヒドロインドリジン、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロアクリジン、テトラヒドロアゼピン、ヘキサヒドロアゾシン、ヘキサヒドロアゾニン、オクタヒドロアゼシン、テトラヒドロジアゼピ



ン、ヘキサヒドロジアゾシン、ヘキサヒドロジアゾニン、オクタヒドロジアゼシン、パーヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロカルボリン、パーヒドロアクリジン、パーヒドロフェナジン、パーヒドロフェノチアジン、パーヒドロフェノキサジン、パーヒドロフェナントリジン、パーヒドロフェナントロリン、パーヒドロベリミジンなどが挙げられる。

#### 【0069】

なお上記の一般式 (I-A) 中の  $A_A$ 、一般式 (I-B) 中の  $A_B$  によって表わされる二環式複素環には、架橋した二環式複素環も含まれる。架橋した二環式複素環としては、例えば、アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン、アザビシクロ [3. 3. 2] デカン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、アザビシクロ [3. 3. 3] ウンデカン、アザビシクロ [4. 3. 3] ドデカン、アザビシクロ [4. 4. 3] トリデカン、アザビシクロ [4. 4. 4] テトラデカンなどが挙げられる。架橋した二環式複素環は、1 個の二重結合を有してもよい。

#### 【0070】

本発明中、一般式 (I-B) 中、環  $B_B$  は、環 Z と縮合してもよいピリミジン環または 1, 3, 5-トリアジン環である。

#### 【0071】

本発明中、環 Z によって表わされる C5~10 単環もしくは二環式炭素環としては、例えば、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ペンゼン、ペンタレン、アズレン、インデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレンなどが挙げられる。

#### 【0072】

本発明の環 Z によって表わされる 1~2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および

／または1個の硫黄原子を含有してもよい単環または二環式複素環とは、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい単環または二環式複素環アリールまたはその一部が飽和されたものを表わす。

### 【0073】

1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい単環または二環式複素環アリールとは、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール環などが挙げられる。

### 【0074】

1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい単環または二環式複素環アリールの一部が飽和されたものとは、例えば、ピロリン、イミダゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、

テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、ジヒドロオキサジン、ジヒドロチアジン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアンなどが挙げられる。

#### 【0075】

本発明中、Lによって表わされるC1～8アルキレンとは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレンまたはその異性体を表わす。

#### 【0076】

本発明中、Lによって表わされるC2～8アルケニレンとは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレンまたはその異性体のうち1～2個の二重結合を有するものを表わす。例えば、エテン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ヘキサジエニレン、ヘプタジエニレン、オクタジエニレンまたはその異性体が挙げられる。

#### 【0077】

本発明中、Lによって表わされるC2～8アルキニレンとは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレンまたはそ

の異性体のうち 1 個の三重結合を有するものを表わす。例えば、エチン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレンまたはその異性体が挙げられる。

#### 【0078】

本発明中、L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>によって表わされるC<sup>3</sup>～8炭素環とは、C<sup>3</sup>～8単環式または架橋した二環式炭素環を表わし、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタンなどを表わす。

#### 【0079】

本発明中、C<sup>1</sup>～15アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシルまたはその異性体を表わす。

#### 【0080】

本発明中、C<sup>2</sup>～15アルケニルとは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニルまたはその異性体を表わす。

#### 【0081】

本発明中、C<sup>2</sup>～15アルキニルとは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニルまたはその異性体を表わす。

#### 【0082】

本発明中、環Cによって表わされる少なくとも 1 個の窒素原子を含有し、さらに 1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有してもよい 4～15員の複素環とは、少なくとも 1 個の窒素原子を含有し、さ

らに 1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有してもよい 5～15 員の複素環アリールまたはその一部または全部が飽和したものを表わす。

#### 【0083】

少なくとも 1 個の窒素原子を含有し、さらに 1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有してもよい 4～15 員の複素環アリールとは、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、キサンテン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジンなどを表わす。

#### 【0084】

少なくとも 1 個の窒素原子を含有し、さらに 1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有してもよい 4～15 員の複素環アリールの一部または全部が飽和したものとしては、例えば、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリ

ダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン

、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン環などが挙げられる。

#### 【0085】

本発明中、環D、環Eおよび環Fによって表わされる1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環とは、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環アリールまたはその一部または全部が飽和したものを表わす。1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環アリールとしては例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジンなどを表わす。

#### 【0086】

1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環アリールの一部または全部が飽和したものとしては例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒド



ロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシ  
ノリン、テトラヒドロシノリン、パーヒドロシノリン、ベンゾオキサチアン  
、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、  
ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾ  
チアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パー  
ヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼ  
ピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオ  
キセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジ  
ヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジ  
ヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン環などが挙  
げられる。

#### 【0087】

本発明中、環Dおよび環Eによって表わされるC3～15炭素環には、C3～  
15の単環、二環または三環式炭素環アリール、その一部または全部が飽和され  
た炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる  
。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、  
シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデ  
カン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペン  
タデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン  
、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオク  
タジエン、ペンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒド  
ロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロ  
ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パ  
ーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセ  
ナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アント  
ラセン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウ  
ンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター  
2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター  
2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクター

2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環などが挙げられる。

#### 【0088】

本発明中、環Eの置換基であるC1～15アルコキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ、トリデシルオキシ、テトラデシルオキシ、ペンタデシルオキシおよびその異性体が挙げられる。

#### 【0089】

本発明中、環Eの置換基であるモノ（C1～8アルキル）アミノ基とは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノ、オクチルアミノおよびその異性体が挙げられる。

#### 【0090】

本発明中、環Eの置換基であるジ（C1～8アルキル）アミノ基とは、同一または異なる2個のC1～8アルキルによって置換されたアミノ基を表わし、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、ジヘプチルアミノ、ジオクチルアミノ、エチルメチルアミノ、エチルプロピルアミノ、メチルプロピルアミノ、およびその異性体などが挙げられる。

#### 【0091】

本発明中、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を表わす。

#### 【0092】

本発明中、CXCR4調節剤には、当然のことではあるが、アゴニストおよびアンタゴニストが含まれる。アゴニストにはフルアゴニスト、パーシャルアゴニスト、インバースアゴニストが含まれ、アンタゴニストには、フルアンタゴニスト、パーシャルアンタゴニストが含まれる。

#### 【0093】

また本発明中、CXCR4調節剤としては、単独で、またはCXCR4のリガンド（例えば、SDF-1、gp120など）もしくはHIVと協奏してCXCR4

R4に親和性を有する化合物なら何でもよく、それがアゴニスト、アンタゴニストいずれの作用を有してもよい。

【0094】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル、アルコキシおよびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在などによる異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0095】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【0096】

【化19】



【0097】

は紙面の向こう側（すなわち  $\alpha$ -配置）に結合していることを表わし、

【0098】

【化20】



【0099】

は紙面の手前側（すなわち  $\beta$ -配置）に結合していることを表わし、

【0100】

【化21】



【0101】

は  $\alpha$ -、 $\beta$ -またはそれらの混合物であることを表わし、

【0102】

## 【化 2 2】

## 【0103】

は、 $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の混合物であることを表わす。

## 【0104】

本発明化合物は、公知の方法で薬学的に許容される塩に変換される。

## 【0105】

薬学的に許容される塩は、水溶性のものが好ましい。

## 【0106】

本発明化合物の薬学的に許容される塩としては、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウムなど）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウムなど）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩など）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミンなど）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩など）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩など）など）が挙げられる。

## 【0107】

本発明化合物の薬学的に許容される塩には、それらの溶媒和物も含まれる。

## 【0108】

溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノールなど）などの溶媒和物が挙げられる。

## 【0109】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、環Aとしては、少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい4～10員の単環、二環または三環式複素環であればいずれも好ましい。より好ましくは5～10員の単環または二環式複素環である。具体的にはピロリジン、ピペリジン、モルホリン、テトラヒドロピリジン、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロアゾシン、パーヒドロアゾニン、パーヒドロアゼシン、2-アザビシクロ[3.2.2]ノナンおよび1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンが好ましく、最も好ましくは、ピペリジンおよびパーヒドロアゼピンである。

#### 【0110】

本発明中、R<sup>a</sup>はいずれも好ましいが、より好ましくは、環Dによって置換されてもよいC<sub>1</sub>～4アルキル、OR<sup>11</sup>、OCOR<sup>12</sup>、NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、NR<sup>16</sup>COR<sup>12</sup>、NR<sup>16</sup>CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、COOR<sup>13</sup>、COR<sup>12</sup>、CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>および環Dである。より好ましくは、C<sub>1</sub>～4アルキル、フェニル、ベンジル、アセチル、ベンジルオキシカルボニル、ヒドロキシ、エトキシカルボニル、カルバモイル、ピペリジニルおよびシクロヘキシルである。

#### 【0111】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、環Bとしては、少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい5～15員の単環、二環または三環式複素環であればいずれも好ましい。より好ましくは、環Zと縮合してもよい6員の1～3個の窒素原子を含有する複素環である。

#### 【0112】

上記した6員の複素環としては、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、トリアジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロトリアジンなどが好ましい。

#### 【0113】

本発明中、環Zとして好ましくは、C<sub>5</sub>～7の単環式炭素環または5～7員の

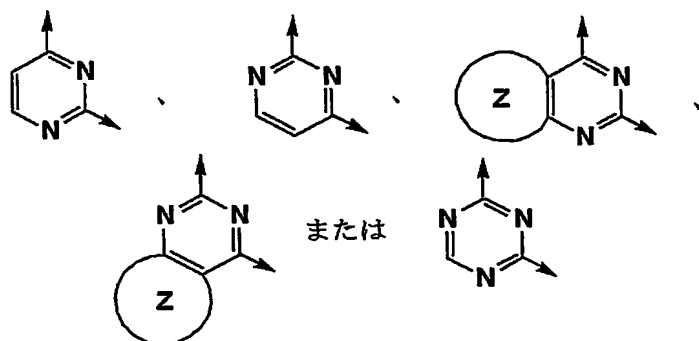
単環式複素環である。

【0114】

本発明中、環Bとしては、環B<sub>A1</sub>および環B<sub>A2</sub>も好ましい。また、

【0115】

【化23】



【0116】

も好ましい。

【0117】

本発明中、R<sup>b</sup>としてはいずれも好ましいが、より好ましくは、環Dによって置換されてもよいC1～4アルキル、OR<sup>11</sup>、OCOR<sup>12</sup>、NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、NR<sup>16</sup>COR<sup>12</sup>、NR<sup>16</sup>CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、COOR<sup>13</sup>、COR<sup>12</sup>、CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>および環Dである。より好ましくは、C1～4アルキル、フェニル、ベンジル、アセチル、ベンジルオキシカルボニル、ヒドロキシ、エトキシカルボニル、カルバモイル、ピペリジニルおよびシクロヘキシルである。

【0118】

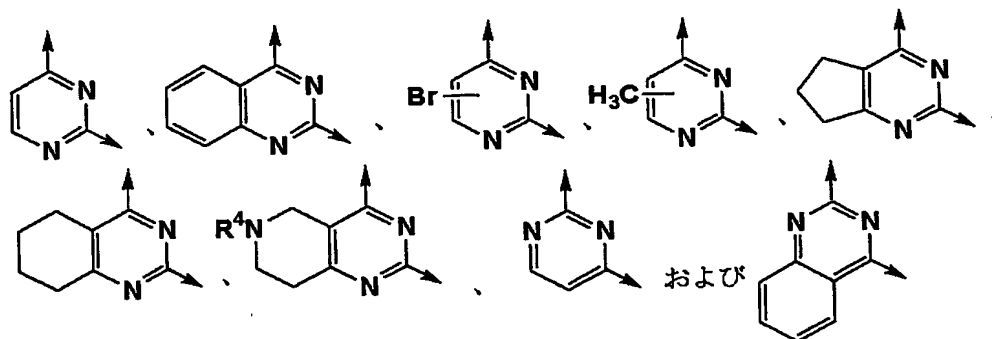
本発明中、一般式(I-A)で示される化合物のうち、環A<sub>A</sub>としては少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい、4～15員の飽和または1個の二重結合を含有する単環、二環または三環式複素環はいずれも好ましいが、特に少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい、5～10員の飽和または1個の二重結合を含有する単環または二環式の複素環が好ましい。

【0119】

本発明中、一般式（I-A）で示される化合物のうち、環B<sub>A</sub>としては環B<sub>A1</sub>および環B<sub>A2</sub>に挙げられた環はいずれも好ましい。より好ましくは、

【0 1 2 0】

【化2 4】



**【 0 1 2 1 】**

である。

**【 0 1 2 2 】**

本発明中、一般式（I-B）で示される化合物のうち、環A<sub>B</sub>としては少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい、7～15員の飽和または1個の二重結合を含有する単環、二環または三環式複素環はいずれも好ましいが、特に少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい、7～10員の飽和または1個の二重結合を含有する単環または二環式複素環が好ましい。

**【 0 1 2 3 】**

本発明中、一般式（I-B）で示される化合物のうち、環B<sub>B</sub>としてはいずれも好ましいが、より好ましくは環Zと縮合してもよいピリミジンである。環Zとして好ましくは、C<sub>5</sub>～7単環式炭素環または5～7員の単環式複素環である。

【0 1 2 4】

本発明中、Lとしてはいずれも好ましい。より好ましくは単結合、C1～6アルキレンおよびC3～8炭素環である。さらに好ましくは単結合、C1～4アルキレンおよびC3～7炭素環である。

【0 1 2 5】

本発明中、Qとしては $NR^1R^2$ および環Cのいずれも好ましい。

【0126】

本発明中、Qを表わす $NR^1R^2$ のうち、 $R^1$ および $R^2$ として好ましくは、水素原子、 $R^{10}$ によって置換された $C1\sim12$ アルキル、 $C2\sim12$ アルケニル、環Dによって置換された $C1\sim12$ アルキルおよび $C2\sim12$ アルケニルである。より好ましくは、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソブチル、ブチル、メチルチオプロピルである。

【0127】

本発明中、Qを表わす環Cとして好ましくは、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、チオモルホリン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロアゾシン、パーヒドロアゾニン、パーヒドロアゼシンである。

【0128】

本発明中、環Dとして好ましくは、 $C3\sim10$ 炭素環および5～15員の複素環である。より好ましくは、ベンゼン、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ピラゾール、ベンゾジオキソール、テトラヒドロベンゼン、フラン、チアゾール、ナフタレン、チオフエン、シクロプロパン、キノリン、ピリジン、シクロヘキサンである。

【0129】

本発明中、 $R^3$ として好ましくは、 $C1\sim10$ アルキル、 $C2\sim10$ アルケニル、 $C2\sim10$ アルキニル、 $R^{10}$ によって置換された $C1\sim10$ アルキル、 $COOR^{12}$ 、 $OR^{11}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $COR^{12}$ 、 $CONR^{14}R^{15}$ 、環Eである。

【0130】

本発明中、 $R^3$ 中の $R^{10}$ として好ましくは、 $COOR^{12}$ 、 $OR^{11}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $COR^{12}$ 、 $CONR^{14}R^{15}$ 、環Eである。

【0131】

本発明中、 $R^4$ としてはいずれも好ましい。より好ましくは水素原子、 $C1\sim8$ アルキル、フェニル、 $COR^5$ 、 $COOR^6$ である。

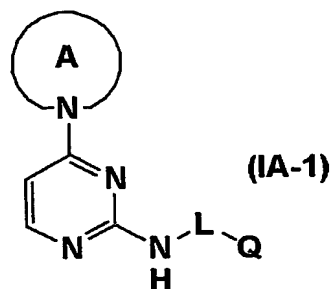
【0132】



一般式 (I)、(I-A) および (I-B) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I A-1)

【0133】

【化25】

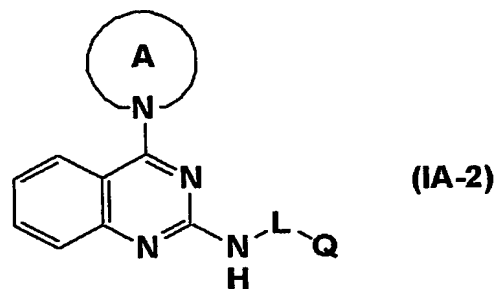


【0134】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I A-2)

【0135】

【化26】

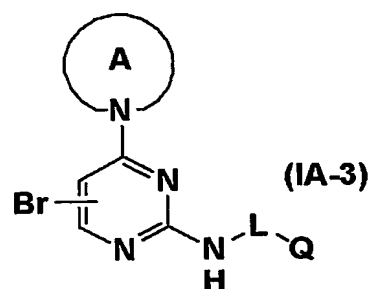


【0136】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I A-3)

【0137】

【化27】

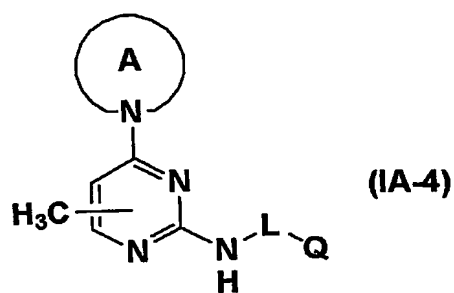


【0138】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I A-4)

【0139】

【化28】

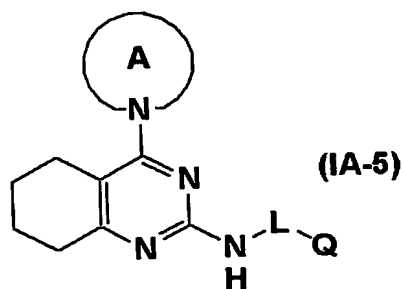


【0140】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (IA-5)

【0141】

【化29】

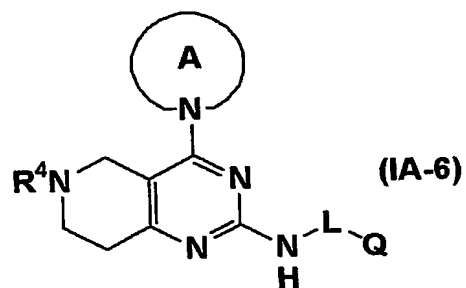


【0142】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (IA-6)

【0143】

【化30】

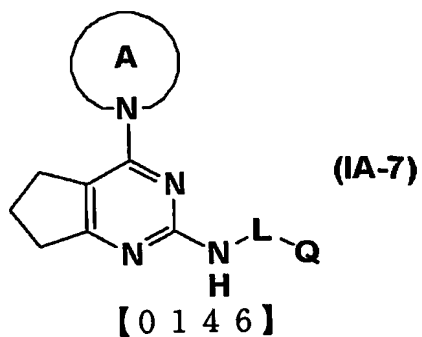


【0144】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (IA-7)

【0145】

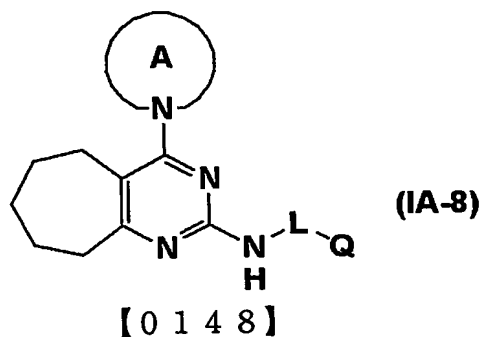
【化 3 1】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (IA-8)

【0147】

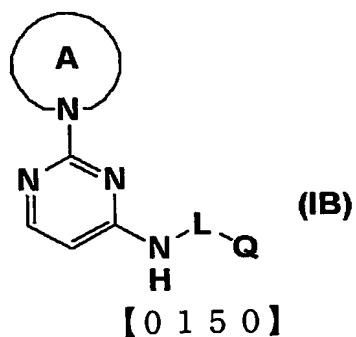
【化 3 2】



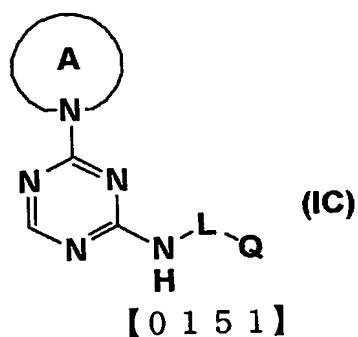
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (IB)

【0149】

【化 3 3】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) および一般式 (IC)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

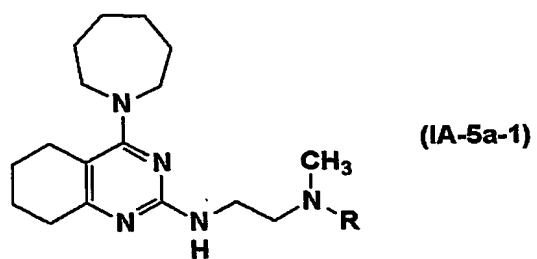
【0152】

本発明の具体的な化合物としては、実施例に示される化合物および以下の表 1 ~ 28 に示される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。以下の表中、Ph はフェニルを表わす。

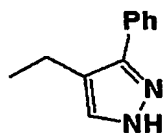
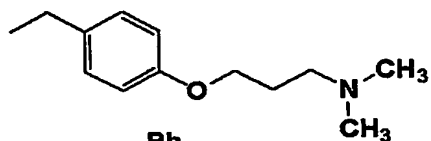
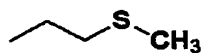
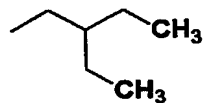
【0153】

【表 1】

表 1



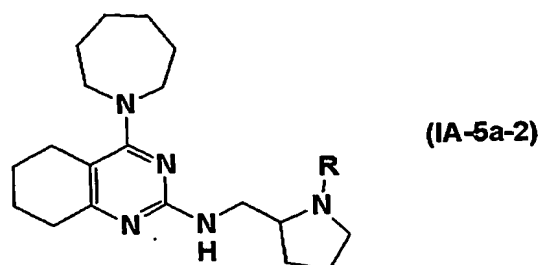
No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$



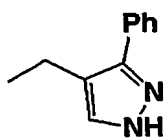
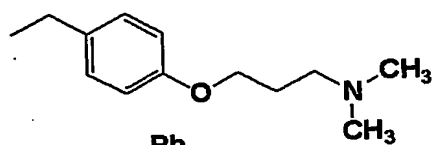
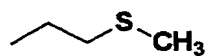
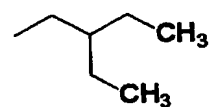
【0154】

【表 2】

表 2



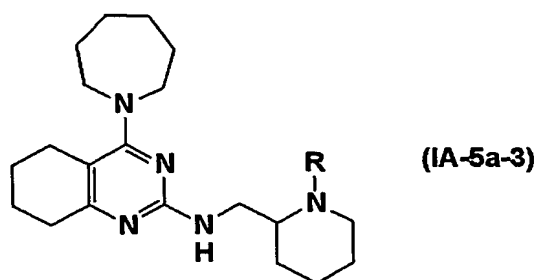
No.	R
1	$-\text{CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$-\text{H}$



【0155】

【表 3】

表 3

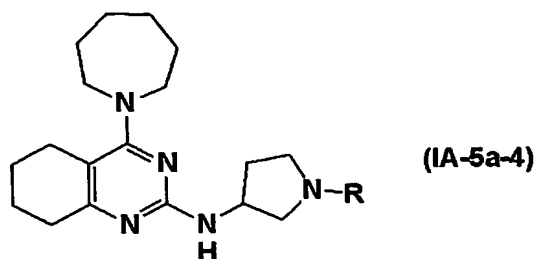


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0156】

【表 4】

表 4



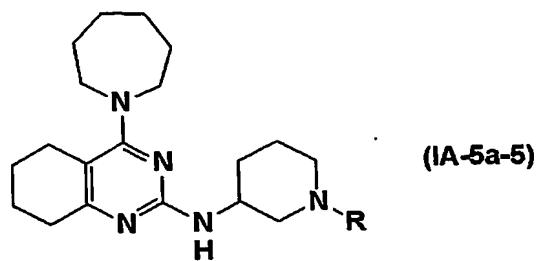
No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0157】



【表 5】

表 5

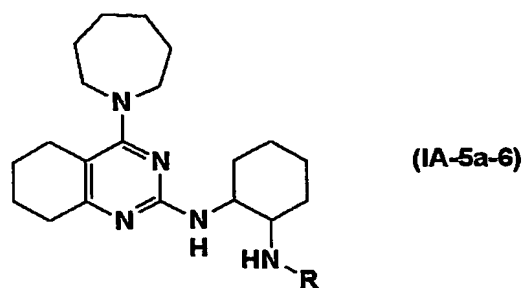


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0158】

【表 6】

表 6

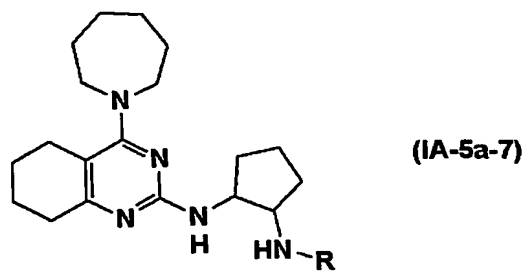


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0159】

【表 7】

表 7

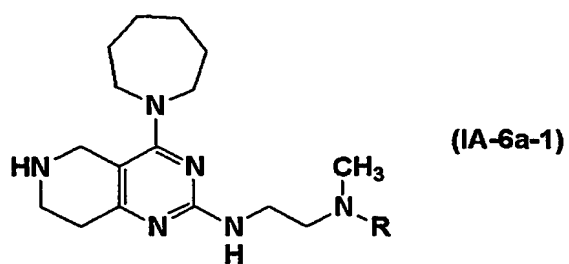


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0160】

【表 8】

表 8

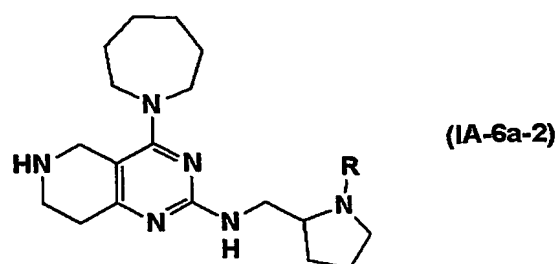


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0161】

【表 9】

表 9

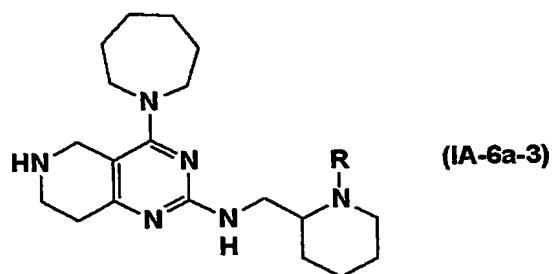


No.	R
1	$-\text{CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$-\text{H}$

【0162】

【表 10】

表 10

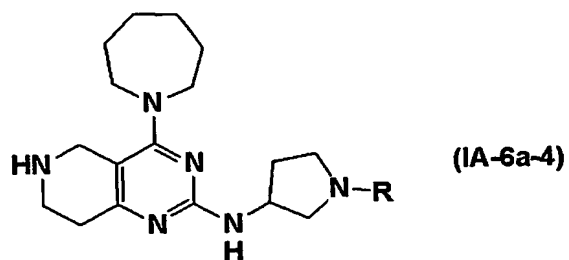


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0163】

【表 11】

表 11

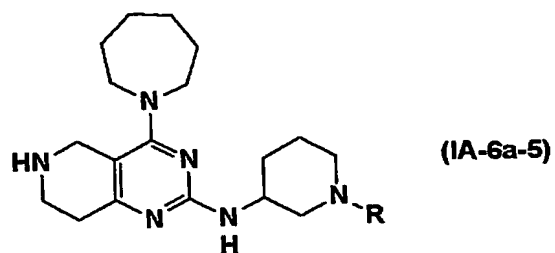


No.	R
1	$-\text{CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$-\text{H}$

【0164】

【表 12】

表 12



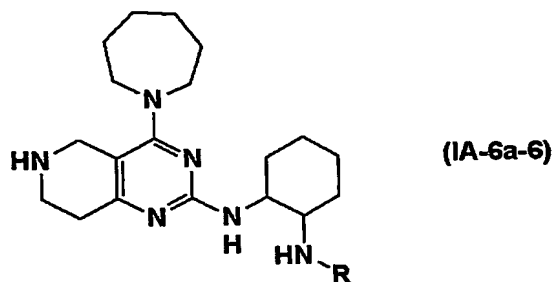
No.	R
1	$-\text{CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$-\text{H}$

【0165】



【表 13】

表 13

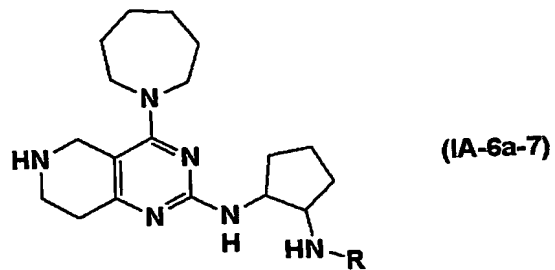


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0166】

【表 14】

表 14



No.	R
-----	---

1	—CH <sub>3</sub>
---	------------------

2	
---	--

3	
---	--

4	
---	--

5	
---	--

6	
---	--

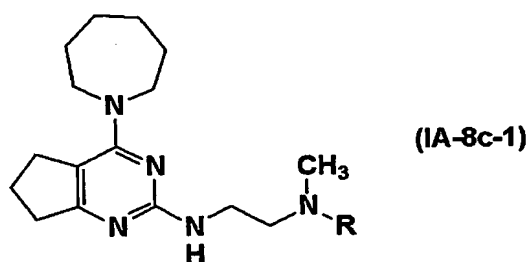
7	
---	--

8	—H
---	----

【0167】

【表 15】

表 15

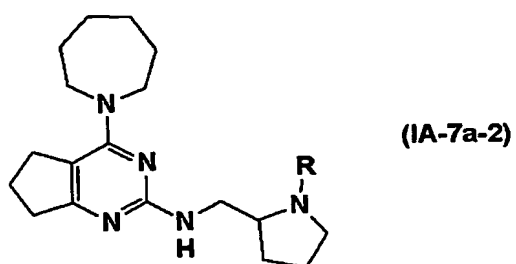


No.	R
1	$-\text{CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$-\text{H}$

【0168】

【表 16】

表 16

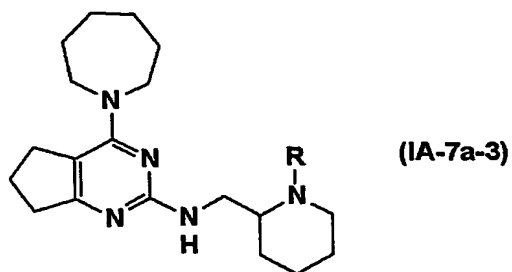


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0169】

【表 17】

表 17

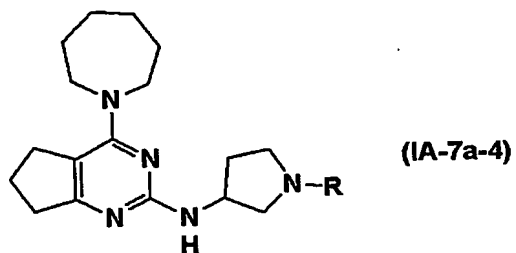


No.	R
1	$-\text{CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$-\text{H}$

【0170】

【表 18】

表 18

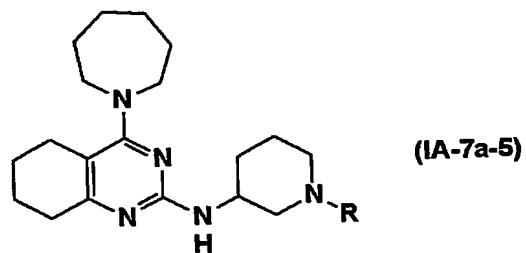


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0171】

【表 19】

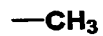
表 19



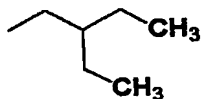
No.

R

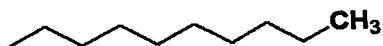
1



2



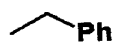
3



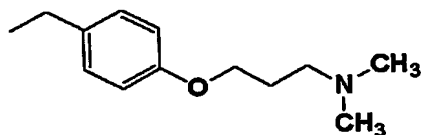
4



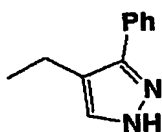
5



6



7



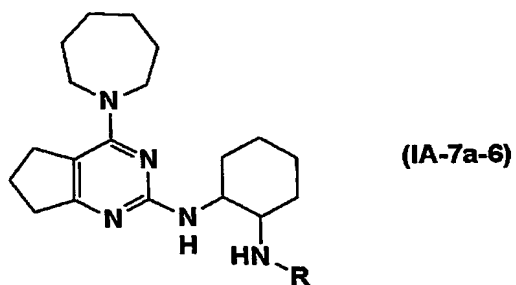
8



【0172】

【表 20】

表 20



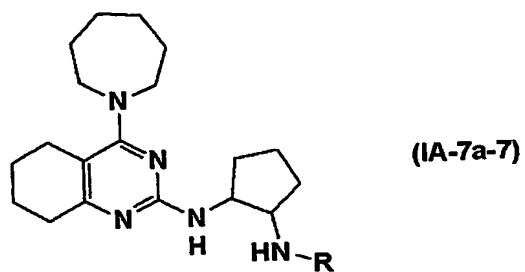
No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0173】



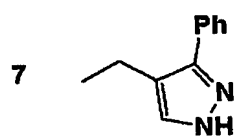
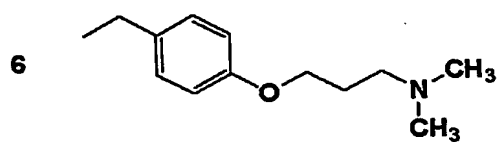
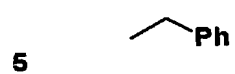
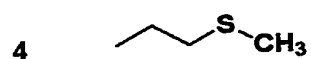
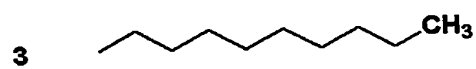
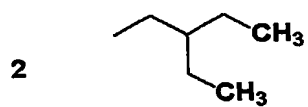
【表 21】

表 21



No.	R
-----	---

1	$-\text{CH}_3$
---	----------------

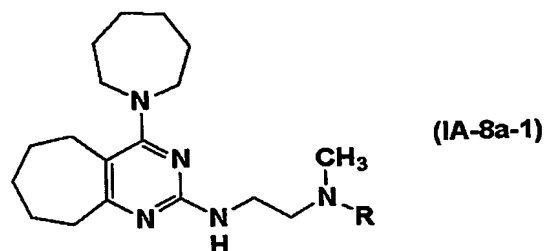


8	$-\text{H}$
---	-------------

【0174】

【表 22】

表 22

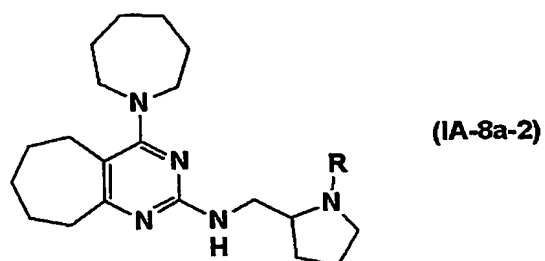


No.	R
1	$-\text{CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$-\text{H}$

【0175】

【表 23】

表 23

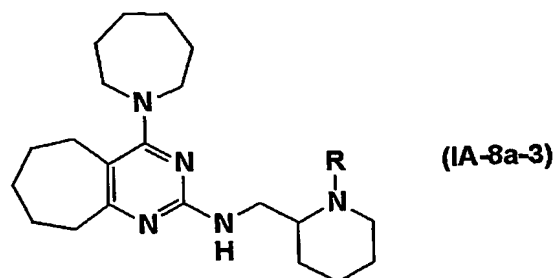


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0176】

【表 24】

表 24



No.	R
-----	---

1	$-\text{CH}_3$
---	----------------

2	
---	--

3	
---	--

4	
---	--

5	
---	--

6	
---	--

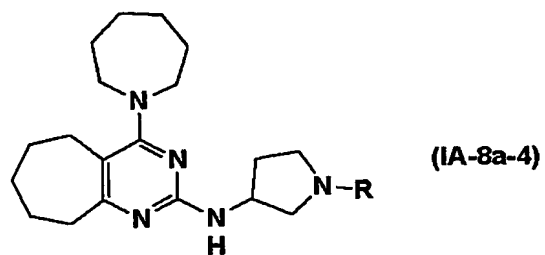
7	
---	--

8	$-\text{H}$
---	-------------

【0177】

【表 25】

表 25

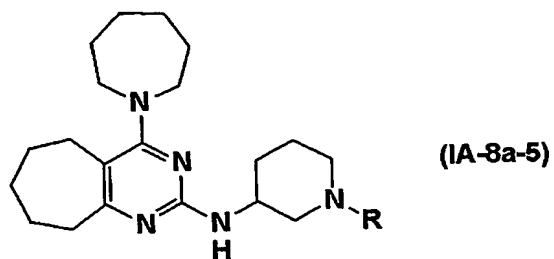


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0178】

【表 26】

表 26

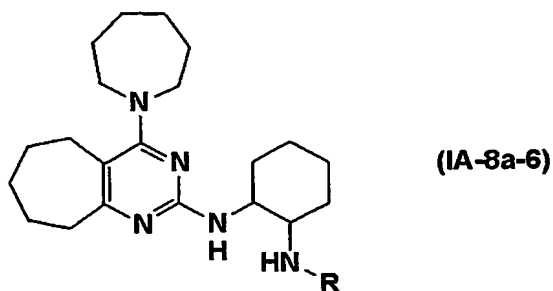


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0179】

【表 27】

表 27

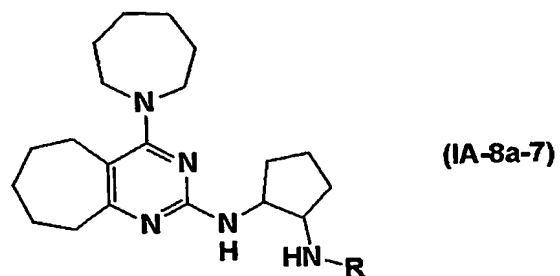


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0180】

【表 28】

表 28



No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0181】



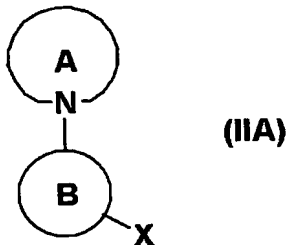
## 【本発明化合物の製造方法】

本発明の化合物は、以下の方法に従って製造することができる。

[1] 一般式 (I) で示される化合物は、一般式 (I I A)

【0182】

【化34】

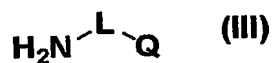


【0183】

(式中、Xはハロゲン原子、アルキルチオ基、アルキルスルホキシド基、アルキルスルホン基、スルホン酸基などの脱離基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (I I I)

【0184】

【化35】

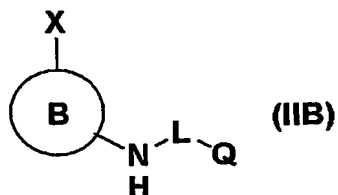


【0185】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させるか、一般式 (I I B)

【0186】

【化36】



【0187】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式

(IV)

【0188】

【化37】



【0189】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることによって製造することができる。

【0190】

一般式 (IIA) で示される化合物と一般式 (III) で示される化合物の反応ならびに一般式 (IIB) で示される化合物と一般式 (IV) で示される化合物の反応は、以下の (A) または (B) に示す方法に従って行なうことができる。

(A) 一般式 (IIA) で示される化合物と一般式 (III) で示される化合物の反応ならびに一般式 (IIB) で示される化合物と一般式 (IV) で示される化合物の反応は、有機溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アルコール系溶媒 (メタノール、エタノール、ベンジルアルコールなど) など) 中または無溶媒で、0℃～200℃の温度で行なうことができる。

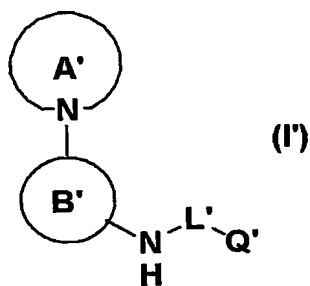
(B) 一般式 (IIA) で示される化合物と一般式 (III) で示される化合物の反応ならびに一般式 (IIB) で示される化合物と一般式 (IV) で示される化合物の反応は、有機溶媒 (トルエン、ベンゼンなど) 中で、金属塩 (酢酸パラジウムなど) および配位子 (トリ (t-ブチル) ホスフィン、ジシクロヘキシル (2-ピフェニル) ホスフィン、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (BINAP) など) 存在下で、塩基 (リン酸カリウム、炭酸カリウム、ナトリウム t-ブトキシド、ナトリウムアミルオキシドなど) を添加して、0℃～200℃の温度で行なうことができる。

[2] 一般式 (I) で示される化合物のうち、少なくとも一つの1級または2級

アミノ基を含有する化合物、すなわち一般式 (I') )

【0191】

【化38】

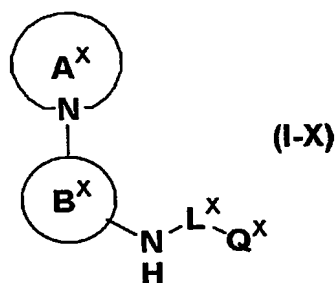


【0192】

(式中、環A'、環B'、L'、Q' またはそれらの置換基のいずれかに少なくともとも一つの一級または二級のアミノ基を含有する。) で示される化合物は、一般式 (I) で示される化合物のうち保護された窒素原子を有する化合物、すなわち一般式 (I-X)

【0193】

【化39】



【0194】

(式中、環A<sup>X</sup>、環B<sup>X</sup>、L<sup>X</sup>およびQ<sup>X</sup>はそれぞれ環A、環B、LおよびQと同じ意味を表わすが、それらまたはそれらの置換基に少なくとも一つの保護基によって保護された1級または2級のアミノ基を含み、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をその保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

【0195】

アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチ

ル基などが挙げられる。

#### 【0196】

アミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greeneら, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley-Interscience, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

#### 【0197】

アミノ基の脱保護反応は公知であり、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) 金属錯体を用いる脱保護反応、

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応（例えば、トリフルオロアセチル基）は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなど）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウムなど）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

#### 【0198】

(2) 酸条件下での脱保護反応（例えば、*t*-ブトキシカルボニル基）は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソールなど）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸など）、または無機酸（塩酸、硫酸など）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸など）中、0～100℃の温度で行なわれる。

#### 【0199】

(3) 加水素分解による脱保護反応（例えば、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基）は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテルなど）、ア

ルコール系（メタノール、エタノールなど）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエンなど）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトンなど）、ニトリル系（アセトニトリルなど）、アミド系（ジメチルホルムアミドなど）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒など）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケルなど）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

#### 【0200】

（4）金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど）中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、ジメドンなど）および／または有機酸（酢酸など）の存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）錯体など）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

#### 【0201】

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

#### 【0202】

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

[3] 一般式（I）で示される化合物は、窒素原子の保護基の脱保護反応によって得られた一般式（I'）で示される化合物をさらに相当するアルデヒドまたはケトンとの還元的アルキル化反応に付すことによっても製造することができる。

#### 【0203】

還元的アルキル化反応は公知であり、例えば、不活性有機溶媒（ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸またはこれらの混合物など）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムなど）の存在下、0℃～40℃の温度で反応さ

せることによって行なわれる。

〔4〕 一般式 (I) で示される化合物は、当業者にとっては容易に考えられることではあるが、フリーの水酸基、カルボキシ基、アミノ基またはメルカプト基を有する場合、上記の〔1〕～〔3〕の反応に引き続き、水酸基、カルボキシ基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護反応を行なうことによって製造することができる。

#### 【0204】

アミノ基の保護基としては、前記したものが挙げられる。

#### 【0205】

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、t-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基などが挙げられる。

#### 【0206】

メルカプト基の保護基としては、例えば、ベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基などが挙げられる。

#### 【0207】

カルボキシ基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、t-ブチル基、アリル基、フェナシル基、ベンジル基などが挙げられる。

#### 【0208】

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

## 【0209】

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) 金属錯体を用いた脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) シリル基の脱保護反応などが挙げられる。

## 【0210】

(1) ~ (4) の方法は、前記の方法に従って行なうことができる。(5) ~ (6) の方法は、以下に示す方法に従って行なうことができる。

## 【0211】

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2~7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフランなどの有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0℃~40℃の温度で行なわれる。

## 【0212】

(6) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

## 【0213】

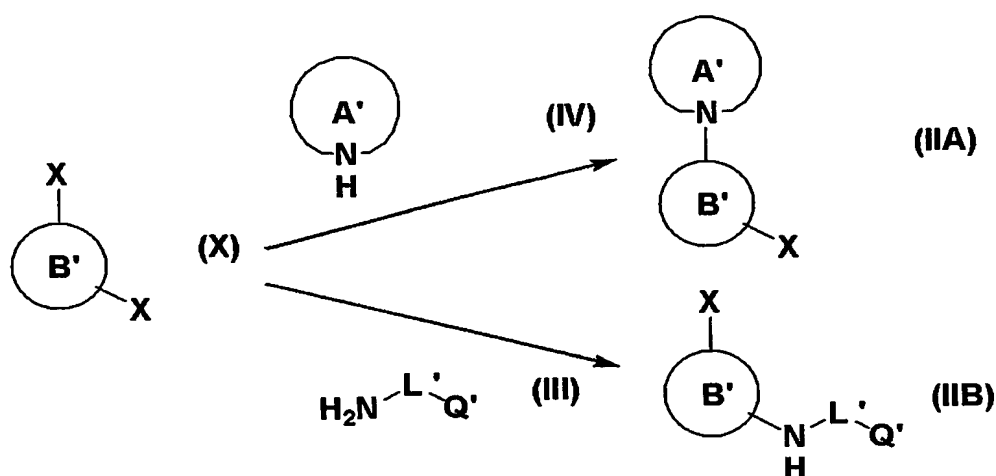
当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

## 【0214】

本発明において、原料として用いられる一般式（IIA）および（IIB）で示される化合物は、以下の反応工程式に示される方法に従って製造することができる。

## 【0215】

## 【化 40】

反応工程式

## 【0216】

(反応工程式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

その他、本発明で用いられる、一般式 (I I I)、(I V) および (X) で示される化合物は、公知であるかまたは公知の方法に従って製造することができる。

## 【0217】

一般式 (I - A) および (I - B) で示される化合物も、一般式 (I) で示される化合物と同様の方法に従って製造することができる。

## 【0218】

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかのように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

## 【0219】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。



もよい。

#### 【0220】

##### 【薬理活性】

一般式 (I) で示される本発明化合物の有効性は、例えば、以下の実験によって証明された。

#### 【0221】

先述したように、HIVがCD4陽性細胞上の受容体であるCXCR4あるいはCCR5に結合することを阻害する化合物のスクリーニングをするためには、HIVウイルスを用いたアッセイ系で行うことがより直接的な手法である。しかし、HIVウイルスを大量スクリーニングに使用することは、その取り扱いの難しさから実用的ではない。一方、T細胞指向性(X4) HIV-1とSDF-1が共にCXCR4に結合することから、HIV側とSDF-1側双方のCXCR4結合部位、並びにCXCR4側のSDF-1およびHIV結合部位には、何らかの共通する特徴があるものと予測し得る。したがって、既存の抗AIDS薬(逆転写阻害剤やプロテアーゼ阻害)と異なる作用機序であるHIVウイルスの細胞への吸着を阻害する化合物を発見するため、HIVの代わりにCXCR4の内因性リガンドであるSDF-1を用いたアッセイ系が利用可能である。

#### 【0222】

具体的には、SDF-1とCXCR4の結合を阻害する化合物をスクリーニングする系として、例えば、ヨードラベルしたSDF-1とCXCR4を発現していることが知られているヒトT細胞株との結合を測定する系が実施可能である。マクロファージ(R5) HIVと、RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ が共にCCR5に結合することから、同様な考え方が可能である。

##### 【実験方法】

実験例1 ヒトSDF-1のCEM細胞への結合に対する阻害実験

結合緩衝液中(HEPES, BSA含有)でヒトT細胞株CEM細胞に被験化合物と<sup>125</sup>I-SDF-1(NEN)を添加し4℃で60分間インキュベートした。反応させたCEM細胞をGF/B membrane filter plate(Packard)で急速濾過して吸着させ、PBSで3回洗浄した後、乾燥させMicroscint+20(

Packard)を加えた。CEM細胞に結合した放射エネルギーをTop Count (Packard)を用いて測定し、試験化合物の阻害率(%)を以下の計算式により算出した。

$$\text{阻害率} = (E_t - E_a) / (E_t - E_c) \times 100$$

$E_t$ : 被験化合物を添加しなかった時の放射エネルギー

$E_c$ : 被験化合物として $^{125}\text{I}$ -SDF-1の1000倍量の非放射性SDF-1 (PeproTech)を添加した時の放射エネルギー

$E_a$ : 被験化合物を添加した時の放射エネルギー

例えば、実施例1(41)および実施例4の化合物の $\text{IC}_{50}$ 値はそれぞれ $0.20\mu\text{M}$ および $0.15\mu\text{M}$ であった。

#### 【毒性】

一般式(I)で示される本発明化合物およびその薬学的に許容される塩の毒性は非常に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全である。

#### 【医薬品への適用】

一般式(I)で示される本発明化合物およびその薬学的に許容される塩は、CXCR4調節作用を有するので、例えば、炎症・免疫性疾患、アレルギー性疾患、感染症、特にHIV感染およびそれに随伴する疾患、精神・神経性疾患、脳疾患、心・血管性疾患、代謝性疾患、癌疾患の治療または予防に有効である。また、骨髄移植または遺伝子治療のための幹細胞のイン・ビトロ(in vitro)またはイン・ビボ(in vivo)増幅ならびに末梢血幹細胞動員、組織修復などを目的とした再生医療にも用いることが有用である。

#### 【0223】

炎症・免疫性疾患としては、例えば、慢性関節リウマチ、関節炎、痛風、移植臓器拒絶、移植片対宿主病(GVHD)、腎炎、乾癬、鼻炎、結膜炎、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、細菌感染に伴うショック、肺繊維症、全身性応答症候群(SIRS)、急性肺障害、糖尿病などが挙げられる。

#### 【0224】

アレルギー性疾患としては、例えば、喘息、アトピー性皮膚炎、鼻炎、結膜炎などが挙げられる。

## 【0225】

感染症、特にHIV感染およびそれに随伴する疾患としては、例えば、後天性免疫不症候群（AIDS）、カンジダ症、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス網膜炎、カポジ肉腫、悪性リンパ腫、エイズ脳症、細菌性敗血症などが挙げられる。

## 【0226】

精神・神経性疾患、脳疾患としては、例えば、アルツハイマー病を含む痴呆症、パーキンソン病、脳卒中、てんかん、脳梗塞、統合性失調症、末梢神経障害などが挙げられる。

## 【0227】

心・血管性疾患としては、例えば、動脈硬化、虚血再灌流傷害、高血圧、心筋梗塞、狭心症、心不全などが挙げられる。

## 【0228】

代謝性疾患としては、例えば、糖尿病、骨粗鬆症、前立腺肥大、頻尿などが挙げられる。

## 【0229】

癌疾患としては、例えば、乳癌、悪性リンパ腫を初めとする悪性腫瘍、癌転移、放射線療法／化学療法後の骨髄抑制または血小板減少症などが挙げられる。

## 【0230】

一般式（I）で示される本発明化合物またはその薬学的に許容される塩は、  
1）その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、  
2）その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、  
および／または  
3）その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

## 【0231】

一般式（I）で示される本発明化合物またはその薬学的に許容される塩と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして

投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式 (I) で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式 (I) で示される化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

#### 【0232】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

#### 【0233】

一般式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて用いられる他の HIV 感染および後天性免疫不全症候群の予防および／または治療剤の例としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ケモカイン（例えば、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CXCR4 など）アンタゴニスト、フュージョン阻害剤、HIV-1 の表面抗原に対する抗体、HIV-1 のワクチンなどが挙げられる。

#### 【0234】

逆転写酵素阻害剤として、具体的には、(1) 核酸系逆転写酵素阻害剤のジドブジン（商品名：レトロビル）、ジダノシン（商品名：ヴァイデックス）、ザルシタビン（商品名：ハイビッド）、スタブジン（商品名：ゼリット）、ラミブジン（商品名：エピビル）、アバカビル（商品名：ザイアジェン）、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン（商品名：コビラシル）、PMPA（商品名：テノフォビル）など、(2) 非核酸系逆転写酵素阻害剤のネビラピン（商品名：ビラミューン）、デラビルジン（商品名：レスクリプター）、エファビレンツ（商品名：サステイバ、ストックリン）、カブラヴィリン（AG1549）などが挙げられる。

#### 【0235】

プロテアーゼ阻害剤として、具体的には、インジナビル（商品名：クリキシバン）、リトナビル（商品名：ノービア）、ネルフィナビル（商品名：ビラセプト）、サキナビル（商品名：インビラーゼ、フォートベース）、アンプリナビル（

商品名: エジネラーゼ)、ロピナビル (商品名: カレトラ)、ティプラナビルなどが挙げられる。

#### 【0236】

ケモカインアンタゴニストとしては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセプターに対する抗体が含まれる。

#### 【0237】

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、具体的には、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、RANTES、SDF-1 $\alpha$ 、SDF-1 $\beta$ 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン (Eotaxin)、MDCなどが挙げられる。

#### 【0238】

内因性リガンドの誘導体としては、具体的には、AOP-RANTES、Met-SDF-1 $\alpha$ 、Met-SDF-1 $\beta$ などが挙げられる。

#### 【0239】

ケモカインレセプターの抗体としては、具体的には、Pro-140などが挙げられる。

#### 【0240】

CCR2アンタゴニストとしては、具体的には、W099/07351号、W099/40913号、W000/46195号、W000/46196号、W000/46197号、W000/46198号、W000/46199号、W000/69432号、W000/69815号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)に記載された化合物などが挙げられる。

#### 【0241】

CCR3アンタゴニストとしては、具体的には、DE19837386号、W099/55324号、W099/55330号、W000/04003号、W000/27800号、W000/27835号、W000/27843号、W000/29377号、W000/31032号、W000/31033号、W000/34278号、W000/35449号、W000/35451号、W000/35452号、W000/35453号、W000/35454号、W000/35876号、W000/35877号、W000/41685号、W000/51607号、W000/51608号、W000/51609号、W000/51610号、W000/53172号、W000/53600号、W000/58305号、W000/59497号、W000/594

98号、W000/59502号、W000/59503号、W000/62814号、W000/73327号またはW001/09088号に記載された化合物などが挙げられる。

#### 【0242】

CCR5 アンタゴニストとしては、具体的には、W099/17773号、W099/32100号、W000/06085号、W000/06146号、W000/10965号、W000/06153号、W000/21916号、W000/37455号、EP1013276号、W000/38680号、W000/39125号、W000/40239号、W000/42045号、W000/53175号、W000/42852号、W000/66551号、W000/66558号、W000/66559号、W000/66141号、W000/68203号、JP2000309598号、W000/51607号、W000/51608号、W000/51609号、W000/51610号、W000/56729号、W000/59497号、W000/59498号、W000/59502号、W000/59503号、W000/76933号、W098/25605号、W099/04794号、W099/38514号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)に記載された化合物などが挙げられる。

#### 【0243】

CXCR4 アンタゴニストとしては、具体的には、AMD-3100、T-22、KRH-1120またはW000/66112号に記載された化合物などが挙げられる。

#### 【0244】

フュージョン阻害剤としては、具体的には、T-20 (pentafuside)、T-1249などが挙げられる。

#### 【0245】

以上の併用薬剤は例示であって、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0246】

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の臨床投与量は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

ジドブジン：100mg カプセル、1回200mg、1日3回；

300mg 錠剤、1回300mg、1日2回；

ジダノシン：25～200mg 錠剤、1回125～200mg、1日2回；

ザルシタピン：0.375mg～0.75mg 錠剤、1回0.75mg、1日3回；

スタブジン：15～40mg カプセル、1回30～40mg、1日2回；

ラミブジン：150mg錠剤、1回150mg、1日2回；  
アバカビル：300mg錠剤、1回300mg、1日2回；  
ネビラピン：200mg錠剤、1回200mg、14日間1日1回、その後1日2回；  
デラビルジン：100mg錠剤、1回400mg、1日3回；  
エファビレンツ：50～200mgカプセル、1回600mg、1日1回；  
インジナビル：200～400カプセル、1回800mg、1日3回；  
リトナビル：100mgカプセル、1回600mg、1日2回；  
ネルフィナビル：250mg錠剤、1回750mg、1日3回；  
サキナビル：200mgカプセル、1回1,200mg、1日3回；  
アンブレナビル：50～150mg錠剤、1回1,200mg、1日2回。

#### 【0247】

一般式（I）で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の喘息に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤（化学伝達物質遊離抑制薬、ヒスタミン拮抗剤、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサン拮抗剤、Th2サイトカイン阻害薬）、ステロイド剤、気管支拡張薬（キサンチン誘導体、交感神経刺激薬、副交感神経遮断薬）、ワクチン療法剤、金製剤、漢方製剤、塩基性非ステロイド抗炎症薬、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質拮抗剤、ロイコトリエン合成阻害剤、プロスタグランジン類、カンナビノイド-2受容体刺激剤、鎮咳薬、去痰薬などが挙げられる。

#### 【0248】

抗ヒスタミン剤としては、例えば、ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェニルピラリン、テオクル酸ジフェニルピラリン、フマル酸クレマスチン、ジメンヒドリナート、d1-マレイン酸クロルフェニラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸トリプロリジン、塩酸プロメタジン、酒石酸アリメマジン、塩酸イソチペンジル、塩酸ホモクロルシクリジン、ヒドロキシジン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸レボカバスチン、アステミゾール、ベポタスチン、デスロラタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチンなど

が挙げられる。

【0 2 4 9】

抗アレルギー剤のうち、化学伝達物質遊離抑制薬としては、例えば、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ペミロラストカリウム、ダザノラスト、ネドクロミル、クロモグリカート、イスラパファントなどが挙げられる。

【0 2 5 0】

抗アレルギー剤のうち、ヒスタミン拮抗剤としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、エバスチン、塩酸セチリジン、塩酸オロパタジン、ロラタジン、フェキソフェナジンなどが挙げられる。

【0 2 5 1】

抗アレルギー剤のうち、トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば、塩酸オザゲレル、イミトロダストナトリウムなどが挙げられる。

【0 2 5 2】

抗アレルギー剤のうち、トロンボキサン拮抗剤としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962などが挙げられる。

【0 2 5 3】

抗アレルギー剤のうち、Th2サイトカイン阻害薬としては、例えば、トシル酸スプラタストなどが挙げられる。

【0 2 5 4】

ステロイド剤としては、例えば、外用薬としては、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレド



ニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリウムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチドなど、

内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリウムシノロン、酢酸トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメタゾン、ベタメタゾンなど、

吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリウムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックホルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレブタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネートなどが挙げられる。

#### 【0255】

気管支拡張薬のうち、キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、コリンテオフィリンなどが挙げられる。

#### 【0256】

気管支拡張薬のうち、交感神経刺激薬としては、例えば、エピネフリン、塩酸エフェドリン、d l-塩酸メチルエフェドリン、塩酸メトキシフェナミン、硫酸イソプロテレノール、塩酸イソプロテレノール、硫酸オルシブレナリン、塩酸クロルブレナリン、塩酸トリメトキノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソブレナリン、塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール、臭化水素酸フェノテロール、フマル酸フォルモテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸

マブテロール、キシナホ酸サルメテロール、R, R-フォルモテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドベキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319などが挙げられる。

#### 【0257】

気管支拡張薬のうち、副交感神経遮断薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート（UK-112166）などが挙げられる。

#### 【0258】

ワクチン療法剤としては、例えば、パスパート、アストレメジン、ブロンカスマ・ベルナ、CS-560などが挙げられる。

#### 【0259】

金製剤としては、例えば、金チオリンゴ酸ナトリウムなどが挙げられる。

#### 【0260】

塩基性非ステロイド抗炎症薬としては、例えば、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エピリゾール、エモルファゾンなどが挙げられる。

#### 【0261】

5-リポキシゲナーゼ阻害剤としては、例えば、ザイリユートン、ドセベノン、ピリポスト、SCH-40120、WY-50295、E-6700、ML-3000、TMK-688、ZD-2138、メシル酸ダルブフェロン、R-68151、E-6080、DuP-654、SC-45662、CV-6504、NE-11740、CMI-977、NC-2000、E-3040、PD-136095、CMI-392、TZI-41078、Orf-20485、IDB-18024、BF-389、A-78773、TA-270、FLM-5011、CGS-23885、A-79175、ETH-615などが挙げられる。

#### 【0262】

5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質拮抗剤としては、例えば、MK-591、MK-886などが挙げられる。

#### 【0263】

ロイコトリエン合成阻害剤としては、例えば、オーラノフィン、マレイン酸プログルメタシン、L-674636、A-81834、UPA-780、A-93178、MK-886、REV-5901A、SCH-40120、MK-591、Bay-x-1005、Bay-y-1015、DTI-0026、アムレキサノックス、E-6700などが挙げられる。

#### 【0264】

プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニストなどが挙げられる。

#### 【0265】

PG受容体としては、PGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）、PGD受容体（DP、CRTH2）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）、TX受容体（TP）などが挙げられる。

#### 【0266】

鎮咳薬としては、例えば、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、オキシメテパノール、臭化水素酸デキストロメトルファン、クエン酸ペントキシベリン、リン酸ジメモルファン、クエン酸オキセラジン、クロペラスチン、リン酸ベンプロペリン、塩酸クロフェダノール、塩酸ホミノベン、ノスカピン、ヒベンズ酸チペミジン、塩酸エブラジノン、シャゼンソウエキスなどが挙げられる。

#### 【0267】

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、ヨウ化カリウム、塩酸プロムヘキシシン、桜皮エキス、カルボシステイン、フドステイン、塩酸アンプロキソール、塩酸アンプロキゾール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L-エチルシステイン、チロキサポールなどが挙げられる。）

一般式（I）で示される化合物およびその薬学的に許容される塩のアトピー性皮膚炎（蕁麻疹など）に対する予防および／または治療効果の補完および／また

は増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド剤、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、免疫抑制剤、プロスタグランジン類、抗アレルギー剤、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、フォルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、カンナビノイド-2受容体刺激剤などが挙げられる。

#### 【0268】

一般式（I）で示される化合物およびその薬学的に許容される塩のアレルギー性疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症など）に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては例えば、抗喘息剤、吸入ステロイド、吸入 $\beta$ 2刺激薬、メチルキサンチン系喘息薬、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗コリン薬などが挙げられる。また、トロンボキサン拮抗剤、ロイコトリエン拮抗剤、LT<sub>4</sub>拮抗剤、PAF拮抗剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、 $\beta$ 2作動剤、ステロイド剤、メディエーター遊離抑制剤、好酸球化学遊走抑制剤、マクロライド系抗生剤、免疫抑制剤、減感作療法（アレルゲン）注射剤などが挙げられる。

#### 【0269】

抗喘息剤としては、例えば、テオフィリン、プロカテロール、ケトチフェン、アゼラスチンなどが挙げられる。

#### 【0270】

吸入ステロイドとしては、例えば、ベクロメタゾン、フルチカゾン、ブデソナイドなどが挙げられる。

#### 【0271】

吸入 $\beta$ 2刺激薬としては、例えば、フェノテロール、サブタモール、フォルモテロール、サルメテロールなどが挙げられる。

メチルキサンチン系喘息薬としては、例えば、テオフィリンなどが挙げられる。

#### 【0272】

抗アレルギー剤としては例えば、ケトチフェン、テルフェナジン、アゼラスチン、エピナスチン、スプラタスト、クロモグリク酸ナトリウムなどが挙げられる。

#### 【0273】

抗炎症剤としては例えば、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、インドメタシンなどが挙げられる。

#### 【0274】

抗コリン薬としては例えば、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化チオトロピウムなどが挙げられる。

#### 【0275】

トロンボキサン拮抗剤としては例えば、オザグレル、セラトロダストなどが挙げられる。

#### 【0276】

ロイコトリエン拮抗剤としては例えば、プラナルカスト、モンテルカスト、ザフリルカスト、ザイリユートンなどが挙げられる。

マクロライド系抗生剤としては例えば、エリスロマイシン、ロキシスロマイシンなどが挙げられる。

#### 【0277】

免疫抑制剤としては例えば、シクロスポリン、タクロリムス、FTY720などが挙げられる。

#### 【0278】

一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の肝炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、肝水解物製剤、ポリエンホスファチジルコリン、グリチルリチン製剤、プロトポルフィリンナトリウム、ウルソデオキシコール酸、ステロイド薬、抗コリン薬、制酸薬、プロパゲルマニウム、脂質過酸化酵素阻害剤、ミトコンドリアルベンゾジアゼピン受容体拮抗剤などが挙げられる。

#### 【0279】

一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の関節炎および慢性関節リウマチに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、メタロプロテイナーゼ阻害剤、免疫抑制剤、非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID)、ステロイド剤、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害剤、カンナビノイド-2 受容体刺激薬、疾患

修飾性抗リウマチ剤（遅効性抗リウマチ剤）、消炎酵素剤、軟骨保護剤、T細胞阻害剤、TNF $\alpha$ 阻害剤、プロスタグランジン合成酵素阻害剤、IL-6阻害剤、インターフェロン $\gamma$ 作動薬、IL-1阻害剤などが挙げられる。

#### 【0280】

一般式（I）で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の乾癬に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては例えば、ステロイド剤、ビタミンD誘導体、などが挙げられる。

#### 【0281】

一般式（I）で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の鼻炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、ステロイド剤、 $\alpha$ アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、プロスタグランジン類、一酸化窒素合成酵素阻害剤、 $\beta$ <sub>2</sub>アドレナリン受容体刺激薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、カンナビノイド-2受容体刺激剤などが挙げられる。

#### 【0282】

一般式（I）で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の結膜炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ロイコトリエン受容体拮抗剤、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、ステロイド剤、一酸化窒素合成酵素阻害剤、カンナビノイド-2受容体刺激剤などが挙げられる。

#### 【0283】

一般式（I）で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の多発性硬化症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、免疫抑制剤、カンナビノイド-2受容体刺激剤などが挙げられる。

#### 【0284】

一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の潰瘍性大腸炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、メサラジン、サラゾスルファピリジン、消化管潰瘍用剤、抗コリン薬、ステロイド薬、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、抗酸化薬、LTB<sub>4</sub>拮抗剤、局所麻酔薬、免疫抑制薬、防御因子増強薬、MMP阻害剤、ミトコンドリアルベンゾジアゼピン受容体拮抗剤などが挙げられる。

#### 【0285】

一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の糖尿病合併症治療に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、スルフォニル尿素系血糖低下剤、ビグアナイド系製剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進剤、インスリン製剤、PPARアゴニスト、PPARアゴニスト作用を有しないインスリン感受性増強剤、 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬、アルドース還元酵素阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤などが挙げられる。

#### 【0286】

スルホニルウレア剤としては、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリクロピラミド、クロルプロバミド、トラザミド、トルブタミド、グリメピリドなどが挙げられる。

#### 【0287】

ビグアナイド系製剤としては、塩酸ブフォルミン、塩酸メトフォルミンなどが挙げられる。

#### 【0288】

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、アカルボース、ボグリボースなどが挙げられる。

#### 【0289】

速効型インスリン分泌促進剤としては、ナテグリニド、レパグリニドなどが挙げられる。

#### 【0290】

PPARアゴニストとしては、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタ

ゾン、JTT-501などが挙げられる。

【0291】

PPARアゴニスト作用を有しないインスリン感受性増強剤としては、ONO-5816、YM-440などが挙げられる。

【0292】

$\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬としては、AJ9677、L750355、CP331648などが挙げられる。

【0293】

アルドース還元酵素阻害剤としては、エパルレスタット、フィダレスタット、ゼナレスタットなどが挙げられる。

【0294】

一般式(I)で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の癌(悪性腫瘍)や癌転移の予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗癌剤(MMP阻害剤、アルキル化薬(シクロフォスファミド、メルファラン、チオテパ、マイトマイシンC、ブスルファン、塩酸プロカルバジンなど)、代謝拮抗薬(メトトレキサート、メルカプトプリン、アザチオプリン、フルオロウラシル、テガフル、シタラビン、アザセリンなど)、抗生物質(マイトマイシンC、プレオマイシン、ペプロマイシン、塩酸ドキソルビシン、アクリルビシン、ダウノルビシン、アクチノマイシンD、)、有糸分裂阻害薬)、白金錯体(シスプラチン)、植物由来抗悪性腫瘍薬(硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチンなど)、抗腫瘍性ホルモン(メチルテストステロン、プロピオンサンテストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノンなど)、免疫賦活薬(ピシバニール、クレスチンなど)、インターフェロン( $IFN\alpha$ 、 $IFN\alpha-2a$ 、 $IFN\alpha-2b$ 、 $IFN\beta$ 、 $IFN\gamma-1a$ など)などが挙げられる。

【0295】

一般式(I)で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の免疫疾患(自己免疫疾患、移植臓器拒絶反応など)の予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、免疫抑制剤(シクロスポ



リン、タクロリムス、FTY720など)などが挙げられる。

#### 【0296】

一般式(I)で示される化合物のアルツハイマー型老年痴呆症などの痴呆症に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、ニコチン受容体調節剤、脳循環代謝改善薬、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、ビタミンE、アルドース還元酵素阻害剤などが挙げられる。

#### 【0297】

一般式(I)で示される化合物のてんかんに対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、フェニトイン、トリメタジオン、エトスクシミド、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、アセタゾラミド、スルチアム、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなどが挙げられる。)

一般式(I)で示される化合物の動脈硬化に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤、フィブラート系製剤、プロブコール製剤、陰イオン交換樹脂、EPA製剤、ニコチン酸製剤、MTP阻害剤、その他の抗高コレステロール薬、EDG-2アンタゴニストなどが挙げられる。)

一般式(I)で示される化合物の末梢血幹細胞などの再生移植治療の治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、各種CSF(G-CSF、GM-CSFなど)、各種インターロイキン(IL-3、6、7、11、12など)、EPO、TPO、SCF、FLT3リガンド、MIP-1 $\alpha$ などのサイトカイン類などが挙げられる。

#### 【0298】

一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の質量比は特に限定されない。

#### 【0299】

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

#### 【0300】

また、一般式(I)で示される化合物の予防および/または治療効果を補完お

よび／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

#### 【0301】

一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与されるが、治療に際して最も効果的な投与経路を選択することが望ましい。

#### 【0302】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間などにより異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ng から 100 mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ng から 10 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

#### 【0303】

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

#### 【0304】

一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤などとして用いられる。

#### 【0305】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

#### 【0306】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプンなど）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピ

ロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなど）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウムなど）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウムなど）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸など）などと混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなど）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

### 【0307】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤などを含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液など）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤などを含有していてもよい。

### 【0308】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類などおよびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）など）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤などを含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

### 【0309】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤および

点鼻剤などが含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。

### 【0310】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶解させて製造、調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステルなど）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシンなど）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステルなど）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコールなど）、シリコン油（ジメチルポリシロキサンなど）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィンなど）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴールなど）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油など）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレンなど）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。

### 【0311】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造、調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコールなど）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロースなど）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミンなど）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコールなど）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。

## 【0312】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造、調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコールなど）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノールなど）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類など）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。

## 【0313】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロースなど）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコールなど）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウムなど）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。

## 【0314】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。

## 【0315】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば

、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコールなど）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤などから選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでいてもよい。

#### 【0316】

噴霧剤、吸入剤、スプレー剤および点鼻剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤となど張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のようななど張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第3,095,355 号に詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。

#### 【0317】

点鼻剤を投与する際には通常一般に薬剤を含有した溶液および粉末で、専用の点鼻器あるいは噴霧器を用い鼻腔内に定量的にスプレー（噴霧）投与される。

#### 【0318】

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

#### 【0319】

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油など）などおよびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、など張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリンなど）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなど）、界面活性化剤（ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油など）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウムなど）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベンなど）などなどを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前

に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

#### 【0320】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

#### 【0321】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

#### 【0322】

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベンなど）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなど）、など張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリンなど）、増粘剤（カリボキシビニルポリマーなど）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

#### 【0323】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩など）、結合剤（デンプン、デキストリンなど）、賦形剤（乳糖、セルロースなど）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベンなど）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

#### 【0324】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

#### 【0325】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリーなどが含まれる。

#### 【参考例および実施例】

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## 【0326】

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。MSは、特に記載していなければESI（エレクトロスプレーイオン）法を用い、陽イオン(pos.)のみの検出を行なった。

## 【0327】

なお、HPLC条件は、以下の通りである。

## (1) 条件A (分析)

使用機器: Waters LC/MS

カラム: Xterra™ MS C<sub>18</sub> 5  $\mu$ m, 4.6 x 50 mm I.D.

流速: 3 mL/min

溶媒: A液: 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

B液: 0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液

Time(min)	A液	B液
0	955	
0.5	955	
3	0	100
3.5	0	100
3.51	955	
5	955	end

## (2) 条件B (分析)

使用機器: Waters LC/MS

カラム: Xterra™ MS C<sub>18</sub> 5  $\mu$ m, 4.6 x 50 mm I.D.

流速: 3 mL/min

溶媒: A液: 0.1%トリエチルアミン水溶液

B液: 0.1%トリエチルアミン-アセトニトリル溶液

Time(min)	A液	B液
0	955	



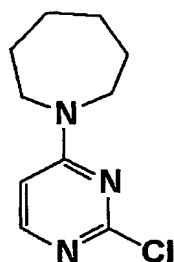
0.5	955	
3	0	100
3.5	0	100
3.51	955	
7	955	end

## 参考例 1

2-クロロ-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0328】

【化41】



【0329】

2, 4-ジクロロピリミジン (3.0g) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液に氷冷下トリエチルアミン (4.2ml) およびパーヒドロアゼピン (2.5ml) を加え、混合物を室温で1時間反応した。反応混合物に水 (30ml) を加え、濃縮した。残渣をジクロロメタンで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1→2:1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.03g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.18 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;

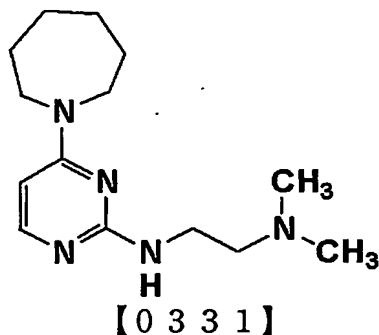
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.53 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 6.29 (d, J = 6.32 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.32 Hz, 1H)。

## 実施例 1

2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0330】

## 【化 4 2】



参考例 1 で製造した化合物 (1.5g) と N, N-ジメチルエチレンジアミン (1.56ml) を 90℃ で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=10:1:0→10:1:0.2) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.44 g) を得た。

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 363.1K): δ 1.50 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.42 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.33 (q, J = 6.00 Hz, 2H), 3.56 (m, 4H), 5.74 (m, 1H), 5.83 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.00 Hz, 1H)。

## 実施例 1 (1) ~ 実施例 1 (47)

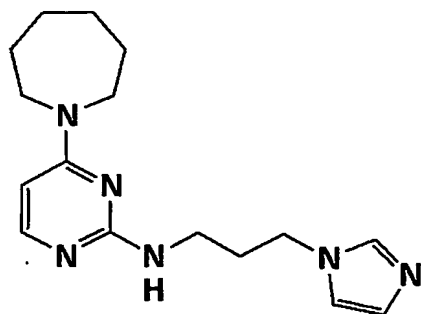
相当する化合物を用いて参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様にして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

## 実施例 1 (1)

2-〔3-(イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ〕-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0 3 3 2】

## 【化 4 3】



## 【0 3 3 3】

TLC: R<sub>f</sub> 0.66 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水= 80:10:1);

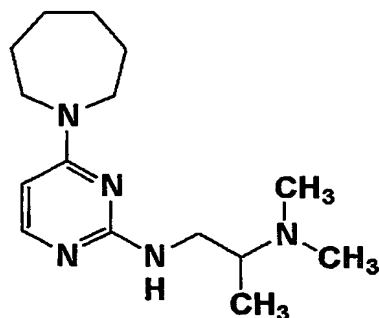
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.49 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 4.01 (t, J = 7.00 Hz, 2H), 5.84 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 6.12 (m, 1H), 6.86 (d, J = 1.24 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.24 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

## 実施例 1 (2)

2-(2-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

## 【0 3 3 4】

## 【化 4 4】



## 【0 3 3 5】

TLC: R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水= 80:10:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 363.1K): δ 0.91 (d, J = 6.59 Hz, 3H), 1.50 (m, 4H), 1.69

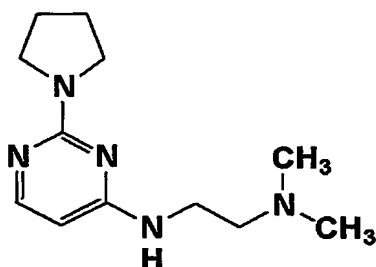
(m, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.72 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.55 (t,  $J = 6.00$  Hz, 4H), 5.67 (m, 1H), 5.83 (d,  $J = 5.77$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 5.77$  Hz, 1H)。

# 実施例 1 (3)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-ピロリジノピリミジン

【0336】

【化45】



【0337】

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

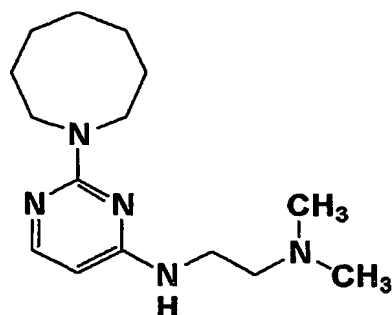
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.84 (m, 4H), 2.17 (s, 6H), 2.38 (t,  $J = 6.73$  Hz, 2H), 3.37 (m, 6H), 5.70 (d,  $J = 5.50$  Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.64 (d,  $J = 5.50$  Hz, 1H)。

# 実施例 1 (4)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-(パーヒドロアゾシン-1-イル)ピリミジン

【0338】

【化46】



## 【0339】

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 80:10:1);

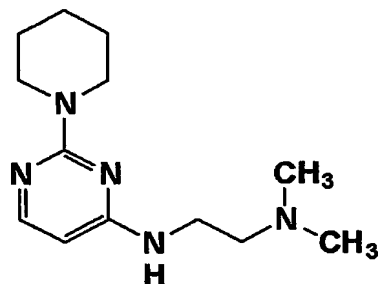
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.43 (m, 6H), 1.69 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 2.36 (t, J = 6.73 Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 5.68 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.65 (d, J = 5.50 Hz, 1H)。

## 実施例 1 (5)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-ピペリジノピリミジン

## 【0340】

## 【化 47】



## 【0341】

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 80:10:1);

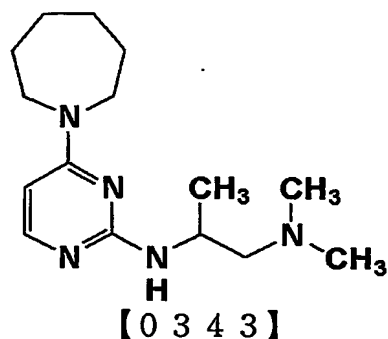
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.44 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.35 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.63 (t, J = 6.00 Hz, 4H), 5.70 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.66 (d, J = 5.77 Hz, 1H)。

## 実施例 1 (6)

2-(2-ジメチルアミノ-1-メチルエチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

## 【0342】

## 【化 48】



TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水= 80:10:1);

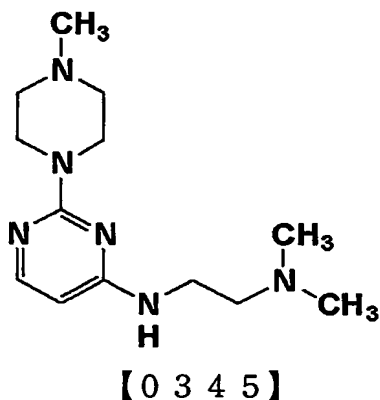
NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.18 (d, J = 6.32 Hz, 3H), 1.55 (m, 4H), 1.76 (m, 4H), 2.28 (m, 7H), 2.51 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 4.15 (m, 1H), 5.90 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

## 実施例 1 (7)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-(4-メチルピペラジーン-1-イル)ピリミジン

【0344】

## 【化 49】



NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.20 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.32 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 5.76 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.69 (d, J = 5.20 Hz, 1H);

MS (m/z): 265 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分): 2.83;

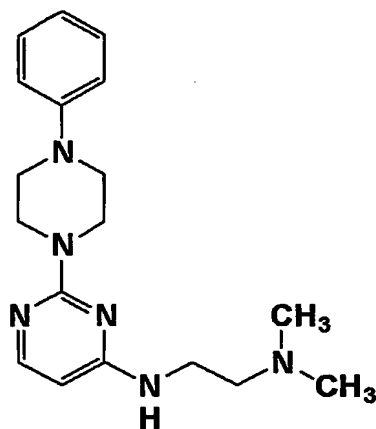
HPLC条件: B。

実施例 1 (8)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ピリミジン

【0346】

【化50】



【0347】

MS (m/z) : 327 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC保持時間 (分) : 3.51;

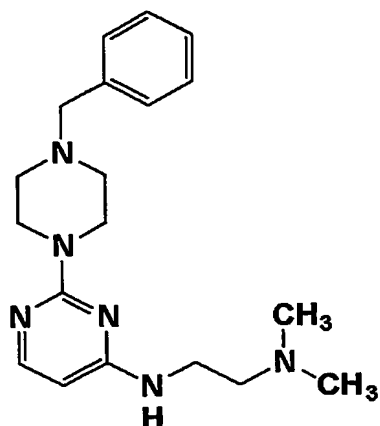
HPLC条件: B。

実施例 1 (9)

2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ) ピリミジン

【0348】

## 【化51】



## 【0349】

MS ( $m/z$ ) : 341 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC保持時間 (分) : 3.42;

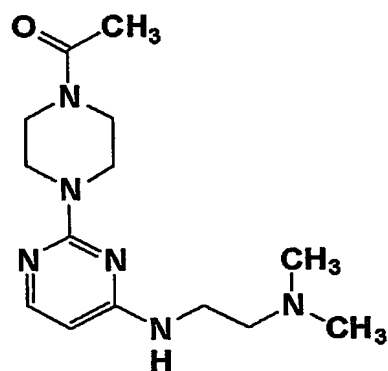
HPLC条件: B。

実施例 1 (10)

2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4-(2-ジメチルアミノエチル  
アミノ)ピリミジン

## 【0350】

## 【化52】



## 【0351】

MS ( $m/z$ ) : 293 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC保持時間 (分) : 2.78;

HPLC条件: B。

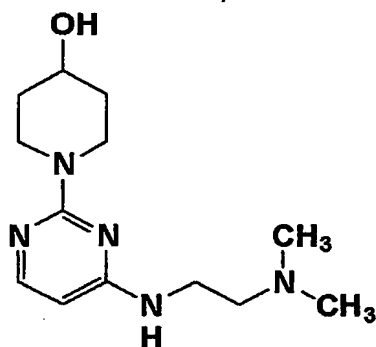


## 実施例 1 (11)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン

【0352】

【化53】



【0353】

MS (m/z) : 266 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 2.76;

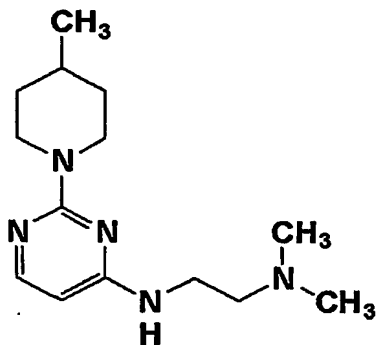
HPLC 条件: B。

## 実施例 1 (12)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン

【0354】

【化54】



【0355】

MS (m/z) : 264 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 3.49;

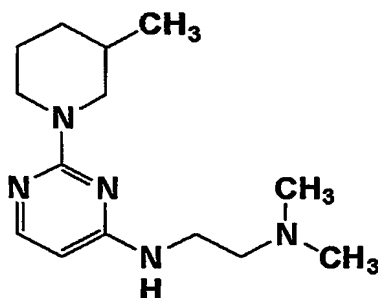
HPLC条件: B。

実施例 1 (13)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-(3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン

【0356】

【化55】



【0357】

MS (m/z) : 264 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC保持時間 (分) : 3.46;

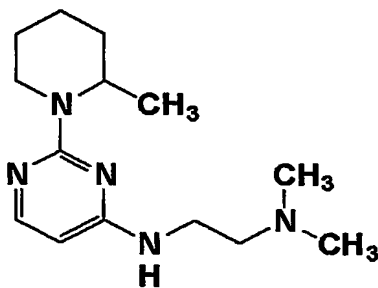
HPLC条件: B。

実施例 1 (14)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-(2-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン

【0358】

【化56】



【0359】

MS (m/z) : 264 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC保持時間 (分) : 2.89;

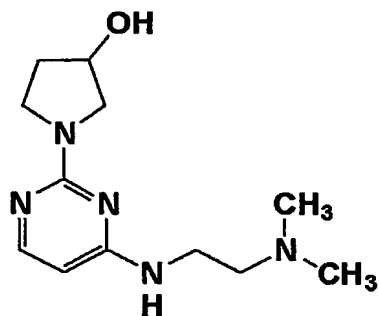
HPLC条件: B。

## 実施例 1 (15)

2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)ピリミジン

【0360】

【化57】



【0361】

MS (m/z) : 252 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 2.70;

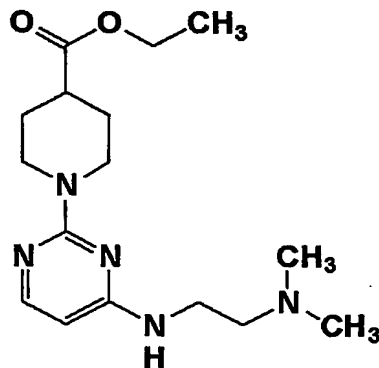
HPLC 条件: B。

## 実施例 1 (16)

2-(4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)-4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)ピリミジン

【0362】

【化58】



【0363】

MS (m/z) : 322 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 3.31 ;

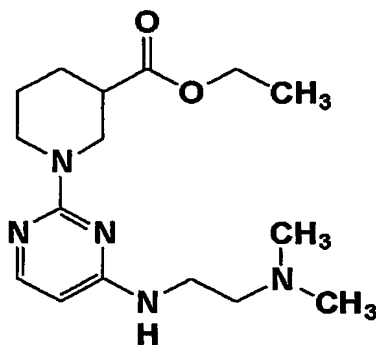
HPLC 条件 : B。

実施例 1 (17)

2-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)-4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)ピリミジン

【0364】

【化59】



【0365】

MS (m/z) : 322 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.33 ;

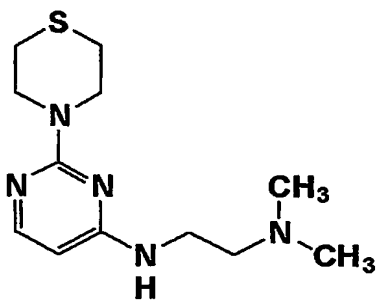
HPLC 条件 : B。

実施例 1 (18)

2-チオモルホリノー-4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)ピリミジン

【0366】

【化60】



【0367】

MS (m/z) : 268 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.18 ;

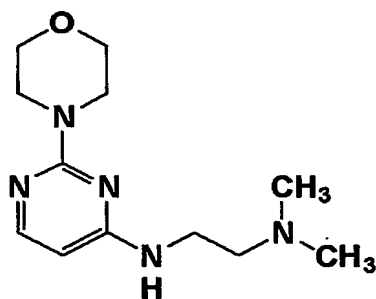
HPLC条件: B。

実施例 1 (19)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-モルホリノピリミジン

【0368】

【化61】



【0369】

MS (m/z) : 252 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC保持時間 (分) : 2.83;

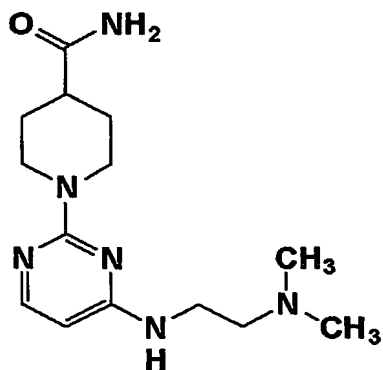
HPLC条件: B。

実施例 1 (20)

2-(4-カルバモイルピペリジン-1-イル)-4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)ピリミジン

【0370】

【化62】



【0371】

MS (m/z) : 585 (2M + H)<sup>+</sup>, 293 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC保持時間 (分) : 2.72;

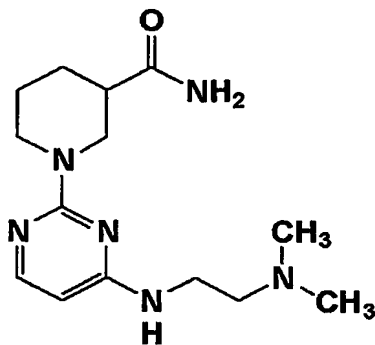
HPLC条件: B。

実施例 1 (21)

2-(3-カルバモイルピペリジン-1-イル)-4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)ピリミジン

【0372】

【化63】



【0373】

MS (m/z) : 293 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC保持時間 (分) : 2.78;

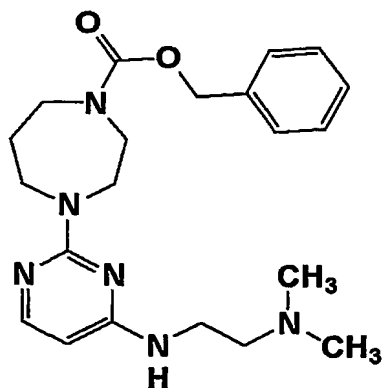
HPLC条件: B。

実施例 1 (22)

2-(4-ベンジルオキシカルボニル-1,4-パーヒドロジアゼピン-1-イル)-4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)ピリミジン

【0374】

【化64】



【0375】

MS ( $m/z$ ) : 797 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 399 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 3.44;

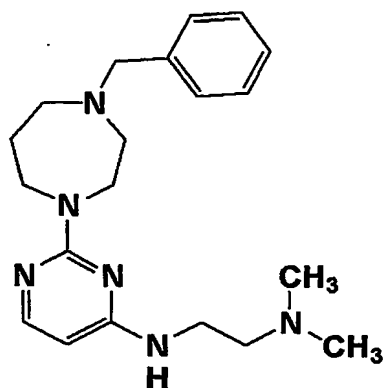
HPLC 条件: B。

実施例 1 (23)

2-(4-ベンジル-1,4-パーヒドロジアゼピン-1-イル)-4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)ピリミジン

【0376】

【化65】



【0377】

MS ( $m/z$ ) : 355 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 3.47;

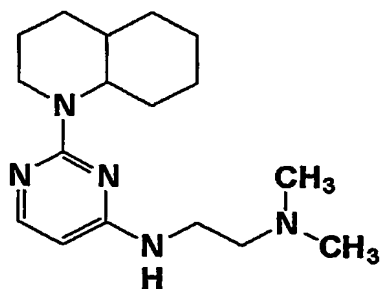
HPLC 条件: B。

実施例 1 (24)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-(パーヒドロキノリン-1-イル)ピリミジン

【0378】

【化66】



【0379】

MS ( $m/z$ ) : 304 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 3.84;

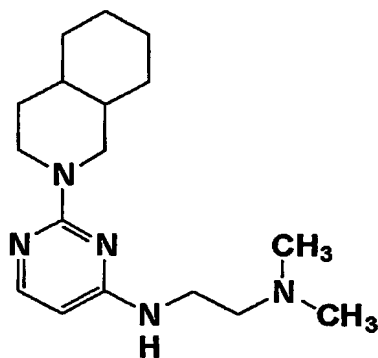
HPLC 条件: B。

実施例 1 (25)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-(パーヒドロイソキノリン-2-イル) ピリミジン

【0380】

【化 67】



【0381】

MS ( $m/z$ ) : 304 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 3.86;

HPLC 条件: B。

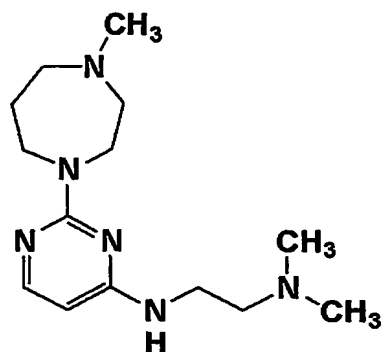
実施例 1 (26)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-(4-メチル-1,4-パーヒドロジャゼピン-1-イル) ピリミジン

【0382】



【化 6 8】



【0383】

MS ( $m/z$ ) : 279 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 2.90 ;

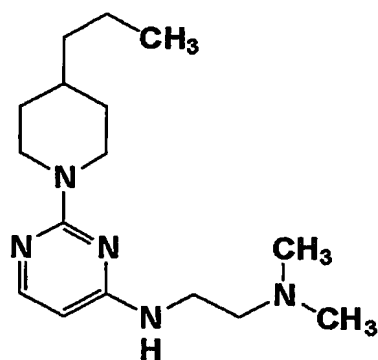
HPLC 条件 : B。

実施例 1 (27)

4-(2-(4-(1-プロピルピペリジン-1-イル)ピリミジン

【0384】

【化 6 9】



【0385】

MS ( $m/z$ ) : 292 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 3.89 ;

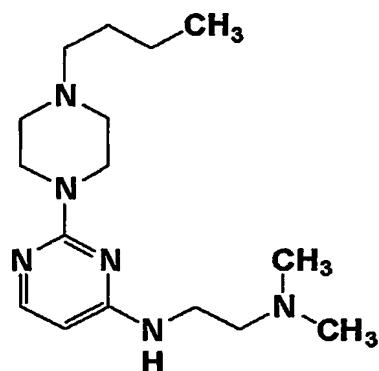
HPLC 条件 : B。

実施例 1 (28)

2-(4-(1-ブチルピペラジン-1-イル)-4-(2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)ピリミジン

【0386】

【化70】



【0387】

MS ( $m/z$ ) : 307 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC保持時間 (分) : 3.34;

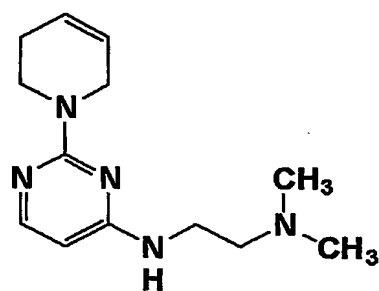
HPLC条件: B。

実施例1 (29)

4-(2-(2-(4-(3-(dimethylamino)propyl)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)pyrimidine-1-yl)pyrimidine

【0388】

【化71】



【0389】

MS ( $m/z$ ) : 248 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC保持時間 (分) : 3.25;

HPLC条件: B。

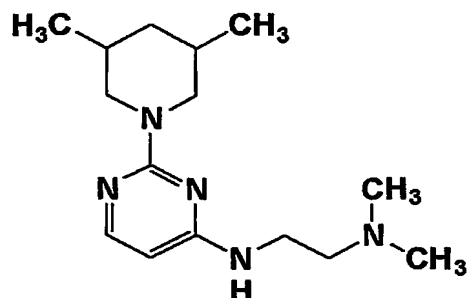
実施例1 (30)

4-(2-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)pyrimidine

ー1-イル) ピリミジン

【0390】

【化72】



【0391】

MS (m/z) : 278 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 3.67;

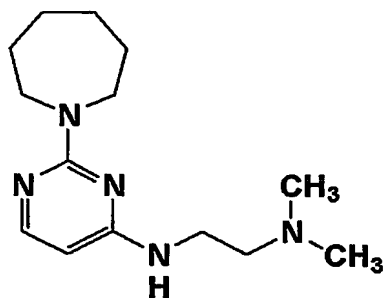
HPLC 条件: B。

実施例 1 (31)

4-(2-(ジメチルアミノエチルアミノ)-2-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0392】

【化73】



【0393】

TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

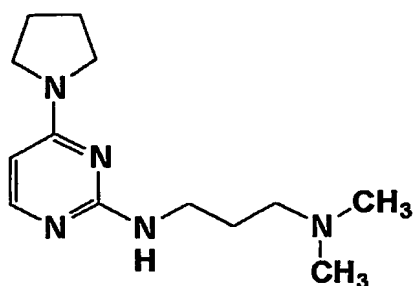
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.65 (brd, J = 5.7 Hz, 1H), 6.72 (br, 1H), 5.68 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 2.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.65 (m, 4H), 1.44 (m, 4H)。

実施例 1 (32)

2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-ピロリジノピリミジン

【0394】

【化74】



【0395】

TLC: Rf 0.19 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

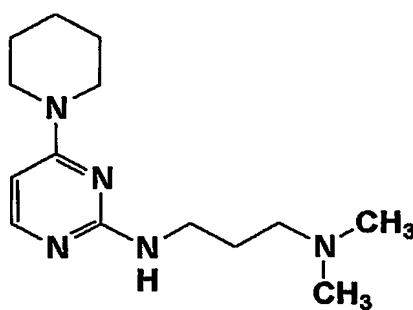
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.60 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 2.10 (s, 6H), 2.22 (t, J = 7.14 Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 5.66 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 7.70 (d, J = 5.77 Hz, 1H)。

実施例 1 (33)

2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-ピペリジノピリミジン

【0396】

【化75】



【0397】

TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.46 (m, 4H), 1.60 (m, 4H), 2.11 (s, 6H), 2.22 (t, J = 7.14 Hz, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 5.95 (d, J = 6.04 Hz, 1H),

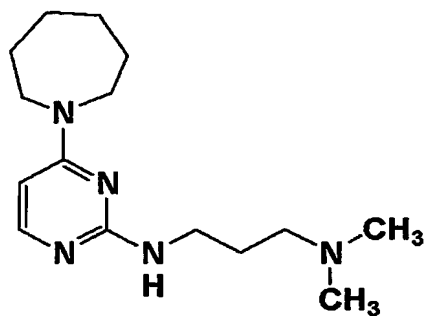
6.41 (m, 1H), 7.72 (d,  $J = 6.04$  Hz, 1H)。

実施例 1 (34)

2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0398】

【化76】



【0399】

TLC: Rf 0.19 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1) ;

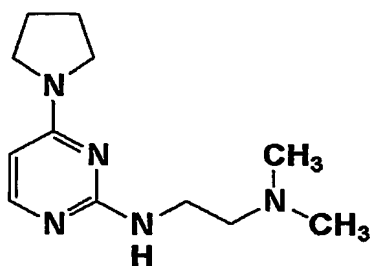
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.44 (m, 4H), 1.61 (m, 6H), 2.09 (s, 6H), 2.21 (t,  $J = 7.14$  Hz, 2H), 3.18 (q,  $J = 6.59$  Hz, 2H), 3.51 (m, 4H), 5.81 (d,  $J = 6.04$  Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 7.70 (d,  $J = 6.04$  Hz, 1H)。

実施例 1 (35)

2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-4-ピロリジノピリミジン

【0400】

【化77】



【0401】

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水= 80

: 10 : 1) ;

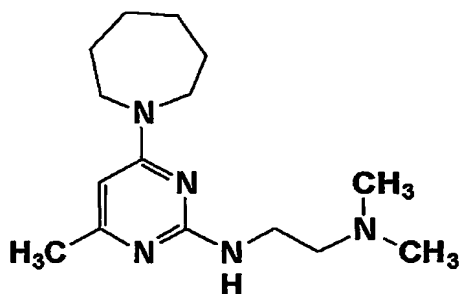
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.87 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 2.36 (t,  $J = 6.73$  Hz, 2H), 3.35 (m, 6H), 5.68 (d,  $J = 5.77$  Hz, 1H), 6.14 (m, 1H), 7.71 (d,  $J = 5.77$  Hz, 1H)。

# 実施例 1 (36)

2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-6-メチル-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0402】

【化78】



【0403】

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 80 : 10 : 1) ;

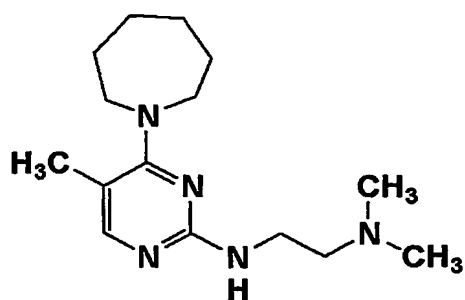
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.45 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.41 (t,  $J = 6.90$  Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 5.73 (s, 1H), 6.15 (m, 1H)。

# 実施例 1 (37)

2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-5-メチル-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0404】

## 【化79】



【0405】

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=80:10:1);

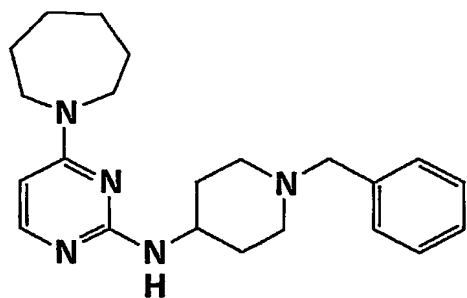
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.47 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.34 (t, J = 6.60 Hz, 2H), 3.25 (td, J = 6.60, 6.00 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.00 Hz, 4H), 6.00 (m, 1H), 7.52 (s, 1H)。

## 実施例1 (38)

2-(1-ベンジルピペリジン-4-イルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0406】

## 【化80】



【0407】

TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

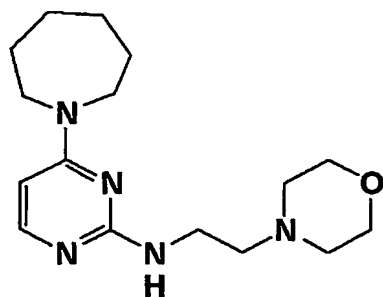
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 363.1K): δ 1.49 (m, 6H), 1.68 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 2.07 (td, J = 11.47, 2.61 Hz, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.54 (t, J = 6.00 Hz, 4H), 3.66 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.82 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.72 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

## 実施例 1 (39)

2-(2-モルホリノエチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)  
ピリミジン

【0408】

【化81】



【0409】

TLC: Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水= 80  
:10:1);

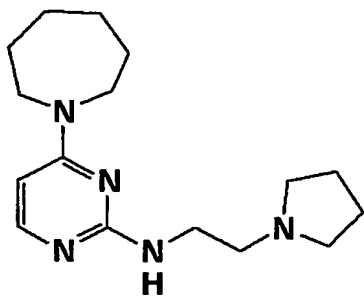
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.45 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 2.38 (m, 6H), 3.30 (q, J  
= 6.00 Hz, 2H), 3.57 (m, 8H), 5.83 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 6.19 (m, 1H),  
7.71 (d, J = 5.70 Hz, 1H)。

## 実施例 1 (40)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-(2-ピロリジノエチルアミノ)  
ピリミジン

【0410】

【化82】



【0411】

TLC: Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水= 80  
:10:1);



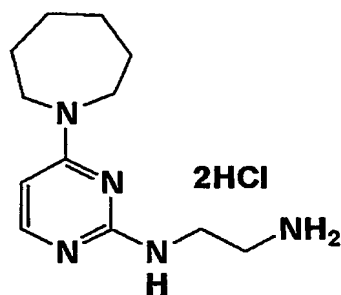
NMR (DMSO- $d_6$ , 363.1K):  $\delta$  1.51 (m, 4H), 1.74 (m, 8H), 2.69 (m, 4H), 2.75 (t,  $J = 6.60$  Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 5.86 (d,  $J = 6.00$  Hz, 1H), 5.99 (m, 1H), 7.73 (d,  $J = 6.00$  Hz, 1H)。

実施例 1 (41)

2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン・2塩酸塩

【0412】

【化83】



【0413】

TLC: R<sub>f</sub> 0.16 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1) ;

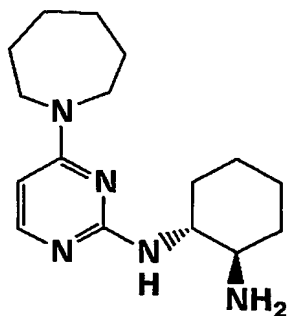
NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.61 (m, 4H), 1.85 (m, 4H), 3.22 (t,  $J = 6.00$  Hz, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.75 (t,  $J = 6.00$  Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 6.44 (d,  $J = 7.70$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.70$  Hz, 1H)。

実施例 1 (42)

(±)-2-[(1R\*, 2R\*)-2-アミノシクロヘキシルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0414】

## 【化 8 4】



## 【0 4 1 5】

TLC: Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

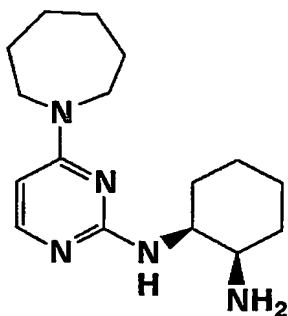
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.11 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 1.62 (m, 6H), 1.81 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 3.37 (m, 6H), 5.82 (d, J = 5.80 Hz, 1H), 6.19 (m, 1H), 7.70 (d, J = 5.80 Hz, 1H)。

## 実施例 1 (43)

(±)-2-[(1S\*, 2R\*)-2-アミノシクロヘキシルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

## 【0 4 1 6】

## 【化 8 5】



## 【0 4 1 7】

TLC: Rf 0.19 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.25 (m, 2H), 1.47 (m, 10H), 1.68 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.73 (m, 1H), 5.83 (d, J = 5.80 Hz, 1H), 5.91 (m, 1H)

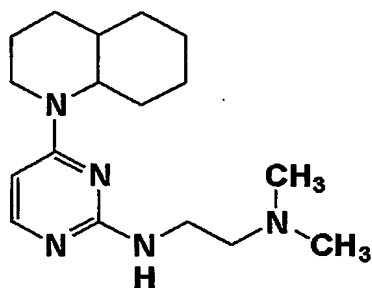
, 7.71 (d,  $J = 5.80$  Hz, 1H)。

実施例 1 (44)

2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-4-(パーヒドロキノリン-1-イル)ピリミジン

【0418】

【化86】



【0419】

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水= 80:10:1) ;

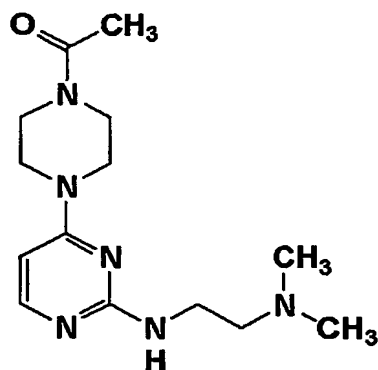
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373.1K):  $\delta$  1.37 (m, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 5H), 2.62 (s, 6H), 2.84 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 6.08 (d,  $J = 6.32$  Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.77 (d,  $J = 6.32$  Hz, 1H)。

実施例 1 (45)

4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)ピリミジン

【0420】

【化8 7】



【0 4 2 1】

TLC : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 80 : 10 : 1)

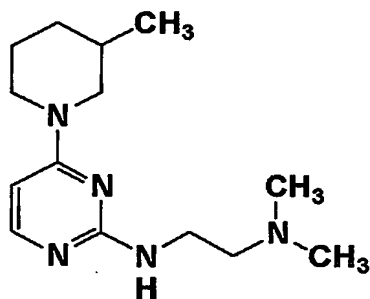
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.02 (s, 3H), 2.54 (s, 6H), 2.87 (t,  $J$  = 6.32 Hz, 2H), 3.40 (m, 10H), 6.09 (d,  $J$  = 6.04 Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 6.04 Hz, 1H)。

### 实施例 1 (46)

2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-4-(3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン

**【0 4 2 2】**

【化88】



【0 4 2 3】

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.86 (d,  $J$  = 6.60 Hz, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.34 (t,  $J$  =

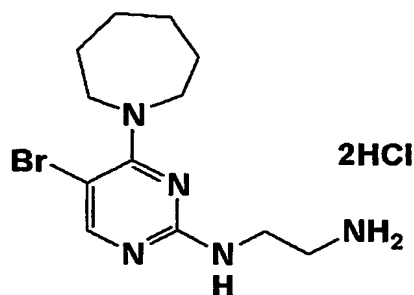
6.90 Hz, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 5.98 (d, J = 5.80 Hz, 1H), 6.20 (m, 1H), 7.73 (d, J = 5.80 Hz, 1H)。

#### 実施例 1 (47)

2-(2-アミノエチルアミノ)-5-ブロモ-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン・2塩酸塩

【0424】

【化89】



【0425】

TLC: Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

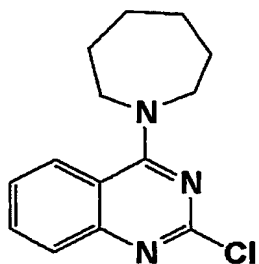
NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.65 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 3.21 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 4.11 (m, 4H), 8.06 (s, 1H)。

#### 参考例 2

2-クロロ-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)キナゾリン

【0426】

【化90】



【0427】

2,4-ジクロロキナゾリン (1.0g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に氷冷下トリエチルアミン (2.1ml) およびパーヒドロアゼピン (0.745ml) を加え、

混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水(20ml)を加え、濃縮した。残渣をジクロロメタンで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒(10:1)で洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物(991mg)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.31 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;

MS (m/z): 264, 262 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) 3.34 ;

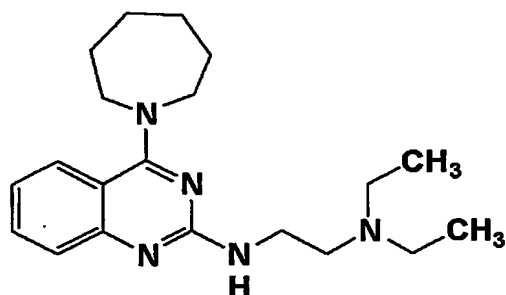
HPLC 条件: A。

## 実施例 2

2-(2-ジエチルアミノエチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)キナゾリン

【0428】

【化91】



【0429】

参考例2で製造した化合物(2-クロロ-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)キナゾリン)(300mg)の2-プロパノール(3ml)溶液にN,N-ジエチルエチレンジアミン(0.49ml)を加え、混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を冷却し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=10:1:0→10:1:0.3)で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(267mg)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 5.26 (br, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 2.66 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.58 (q,

$J = 6.9 \text{ Hz}$ , 4H), 1.97 (m, 4H), 1.66 (m, 4H), 1.04 (t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 6H);

MS ( $m/z$ ): 342 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 171;

HPLC 保持時間 (分): 2.96;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (1) ~ 実施例 2 (96)

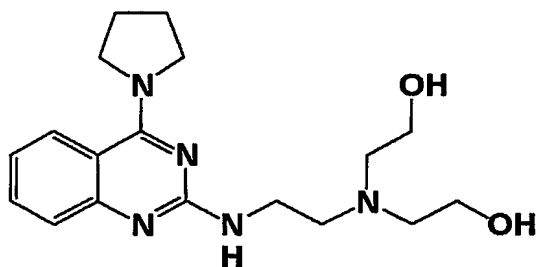
相当する化合物を用いて、参考例 2 → 実施例 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 2 (1)

2-[2-[N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチルアミノ]-4-ピロリジノキナゾリン

【0430】

【化92】



【0431】

HPLC 保持時間 (分): 2.78;

MS ( $m/z$ ): 346 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 242;

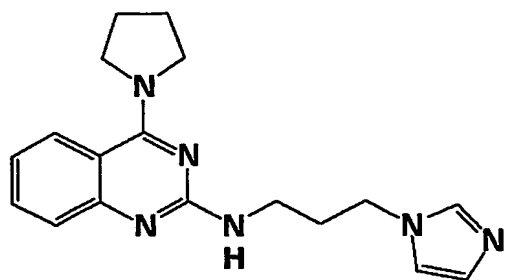
HPLC 条件: A。

実施例 2 (2)

2-[3-(イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]-4-ピロリジノキナゾリン

【0432】

## 【化 9 3】



## 【0 4 3 3】

HPLC 保持時間 (分) : 2.96 ;

MS (m/z) : 323 (M + H)<sup>+</sup>, 215 ;

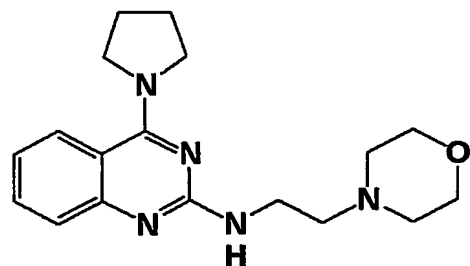
HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (3)

2-(2-(2-モルホリノエチルアミノ)-4-ピロリジノキノゾリン

## 【0 4 3 4】

## 【化 9 4】



## 【0 4 3 5】

HPLC 保持時間 (分) : 2.77 ;

MS (m/z) : 328 (M + H)<sup>+</sup>, 242 ;

HPLC 条件 : A。

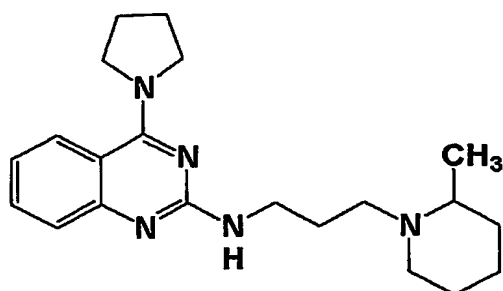
## 実施例 2 (4)

2-[3-(2-メチルピペリジン-1-イル)プロピルアミノ]-4-ピロリジノキノゾリン

## 【0 4 3 6】



【化 9 5】



【0 4 3 7】

HPLC 保持時間 (分) : 2.98 ;

MS (m/z) : 354 (M + H)<sup>+</sup> ;

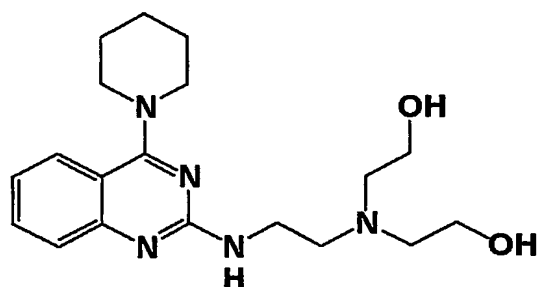
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (5)

2-[2-[N,N-bis(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチルアミノ]-  
4-ピペリジノキナゾリン

【0 4 3 8】

【化 9 6】



【0 4 3 9】

HPLC 保持時間 (分) : 2.87 ;

MS (m/z) : 719 (2M + H)<sup>+</sup>, 360 (M + H)<sup>+</sup> ;

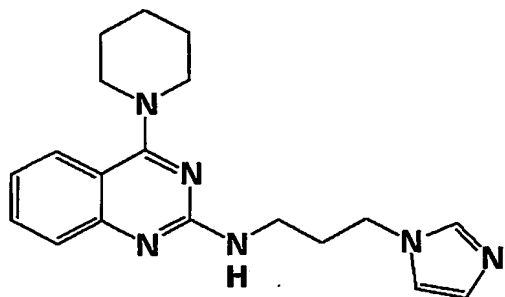
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (6)

2-[3-(イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]-4-ピペリジノキナ  
ゾリン

【0 4 4 0】

【化 9 7】



【0 4 4 1】

HPLC 保持時間 (分) : 3.01 ;

MS (m/z) : 337 (M + H)<sup>+</sup>, 229 ;

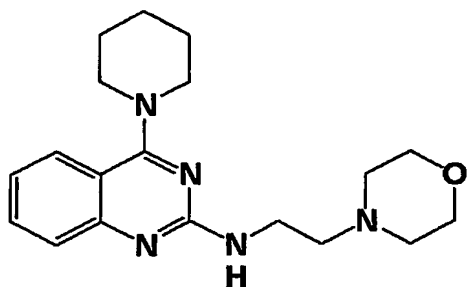
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (7)

2 - (2 - モルホリノエチルアミノ) - 4 - ピペリジノキナゾリン

【0 4 4 2】

【化 9 8】



【0 4 4 3】

HPLC 保持時間 (分) : 2.90 ;

MS (m/z) : 342 (M + H)<sup>+</sup> ;

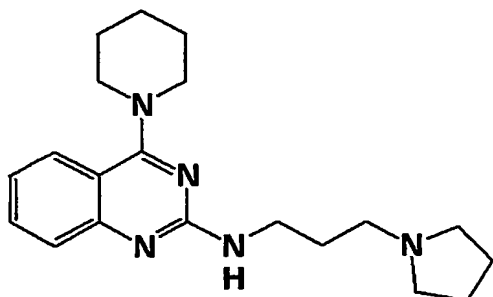
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (8)

2 - (3 - ピロリジノプロピルアミノ) - 4 - ピペリジノキナゾリン

【0 4 4 4】

【化99】



【0445】

HPLC保持時間(分): 2.98;

MS (m/z): 340 (M + H)<sup>+</sup>, 229;

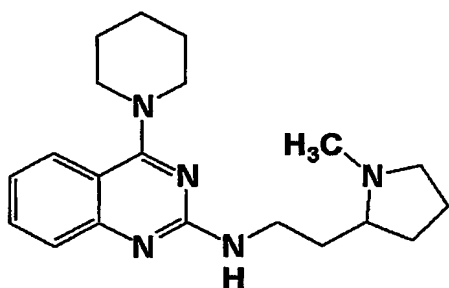
HPLC条件: A。

実施例2(9)

2-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチルアミノ]-4-ピペリジ  
ノキナゾリン

【0446】

【化100】



【0447】

HPLC保持時間(分): 2.98;

MS (m/z): 340 (M + H)<sup>+</sup>, 170.5;

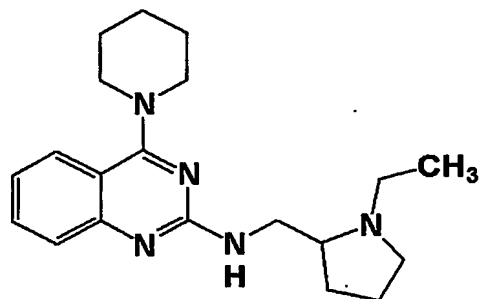
HPLC条件: A。

実施例2(10)

2-(1-エチルピロリジン-2-イルメチルアミノ)-4-ピペリジ  
ノキナゾリン

【0448】

【化101】



【0449】

HPLC保持時間 (分) : 2.96 ;

MS (m/z) : 340 (M + H)<sup>+</sup> ;

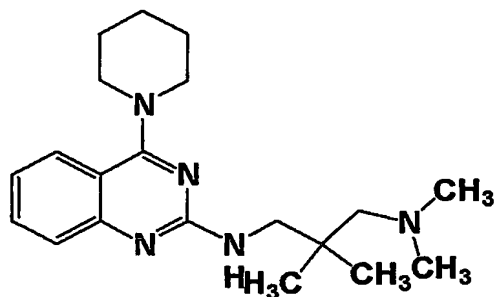
HPLC条件 : A。

実施例 2 (11)

2-(2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-ピペリジノキナゾリン

【0450】

【化102】



【0451】

HPLC保持時間 (分) : 3.00 ;

MS (m/z) : 342 (M + H)<sup>+</sup> ;

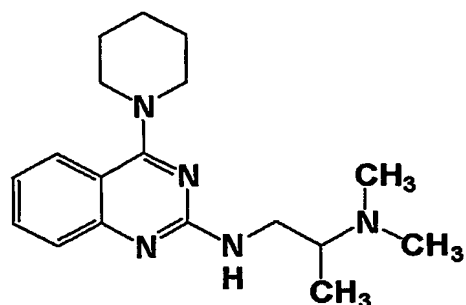
HPLC条件 : A。

実施例 2 (12)

2-(2-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-ピペリジノキナゾリン

【0452】

【化103】



【0453】

HPLC保持時間(分): 2.94;

MS(m/z): 314 (M + H)<sup>+</sup>;

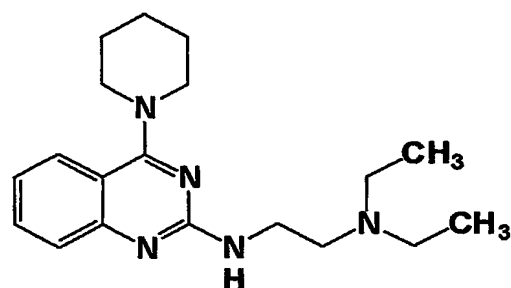
HPLC条件: A。

実施例2(13)

2-(2-ジエチルアミノエチルアミノ)-4-ピペリジノキナゾリン

【0454】

【化104】



【0455】

HPLC保持時間(分): 2.94;

MS(m/z): 328 (M + H)<sup>+</sup>;

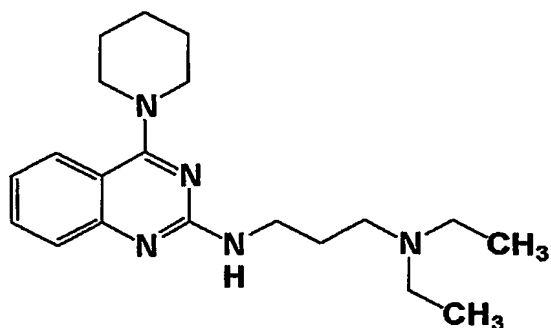
HPLC条件: A。

実施例2(14)

2-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4-ピペリジノキナゾリン

【0456】

【化105】



【0457】

HPLC保持時間(分): 2.98;

MS (m/z): 342 (M + H)<sup>+</sup>, 314, 229;

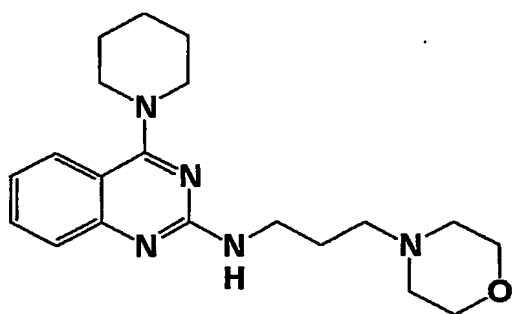
HPLC条件: A。

実施例 2 (15)

2-(3-モルホリノプロピルアミノ)-4-ピペリジノキナゾリン

【0458】

【化106】



【0459】

HPLC保持時間(分): 2.96;

MS (m/z): 356 (M + H)<sup>+</sup>, 178.5;

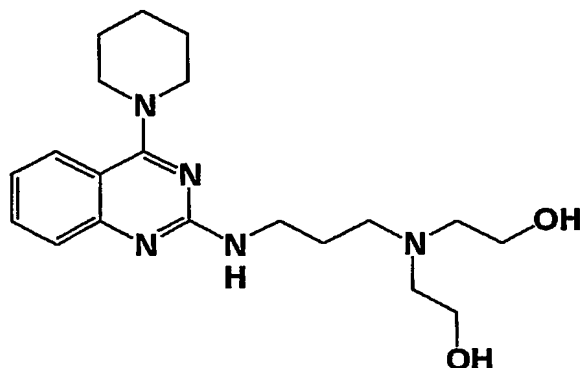
HPLC条件: A。

実施例 2 (16)

2-[3-[N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロピルアミノ]-4-ピペリジノキナゾリン

【0460】

【化107】



【0461】

HPLC保持時間 (分) : 2.92 ;

MS (m/z) : 374 (M + H)<sup>+</sup>, 356, 314 ;

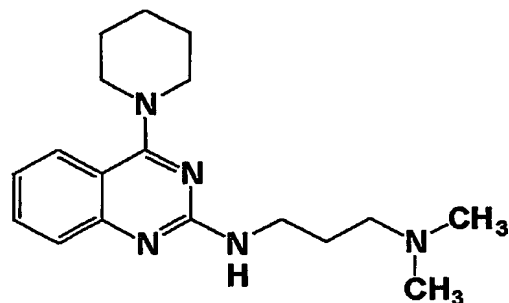
HPLC条件 : A。

実施例 2 (17)

2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-ピペリジノキナゾリン

【0462】

【化108】



【0463】

HPLC保持時間 (分) : 2.96 ;

MS (m/z) : 314 (M + H)<sup>+</sup> ;

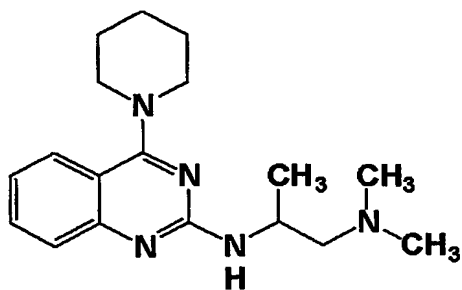
HPLC条件 : A。

実施例 2 (18)

2-(2-ジメチルアミノ-1-メチルエチルアミノ)-4-ピペリジノキナゾリン

【0464】

【化109】



【0465】

HPLC保持時間 (分) : 2.92 ;

MS (m/z) : 314 (M + H)<sup>+</sup> ;

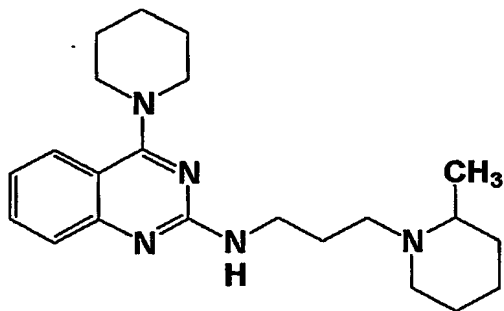
HPLC条件 : A。

実施例 2 (19)

2-[3-(2-メチルピペリジン-1-イル) プロピルアミノ] -4-ピペリ  
ジノキナゾリン

【0466】

【化110】



【0467】

HPLC保持時間 (分) : 3.03 ;

MS (m/z) : 368 (M + H)<sup>+</sup>, 229 ;

HPLC条件 : A。

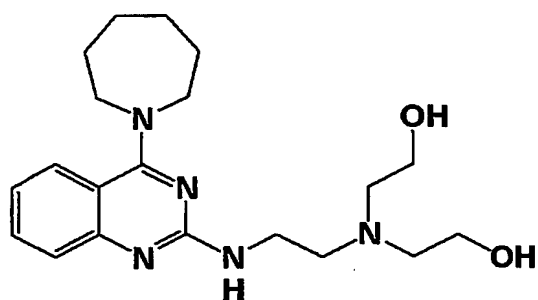
実施例 2 (20)

2-[2-[N,N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチルアミノ] -  
4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) キナゾリン



【0468】

【化111】



【0469】

HPLC保持時間(分): 2.90;

MS (m/z): 747 (2M + H)<sup>+</sup>, 374 (M + H)<sup>+</sup>;

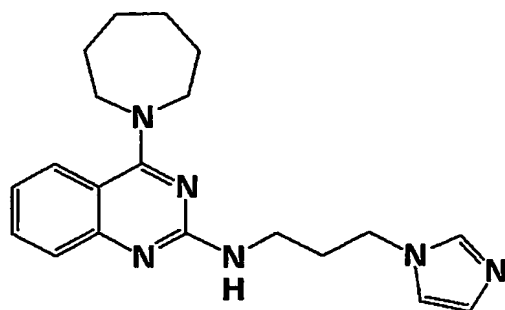
HPLC条件: A。

実施例 2 (21)

2-[3-(イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)キナゾリン

【0470】

【化112】



【0471】

HPLC保持時間(分): 3.09;

MS (m/z): 351 (M + H)<sup>+</sup>;

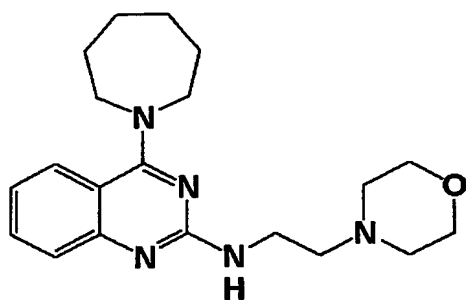
HPLC条件: A。

実施例 2 (22)

2-(2-モルホリノエチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)キナゾリン

【0472】

【化113】



【0473】

HPLC保持時間(分): 2.96;

MS (m/z): 711 (2M + H)<sup>+</sup>, 356 (M + H)<sup>+</sup>;

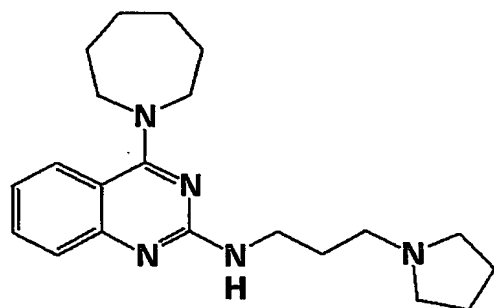
HPLC条件: A。

実施例 2 (23)

2-(3-ピロリジノプロピルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)  
キナゾリン

【0474】

【化114】



【0475】

HPLC保持時間(分): 3.05;

MS (m/z): 354 (M + H)<sup>+</sup>;

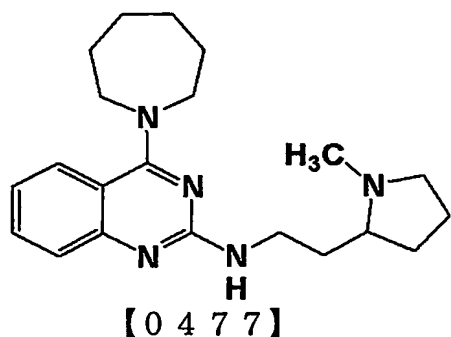
HPLC条件: A。

実施例 2 (24)

2-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチルアミノ]-4-(パーヒ  
ドロアゼピン-1-イル)キナゾリン

【0476】

【化115】



【0477】

HPLC保持時間 (分) : 3.03 ;

MS (m/z) : 707 (2M + H)<sup>+</sup>, 354 (M + H)<sup>+</sup> ;

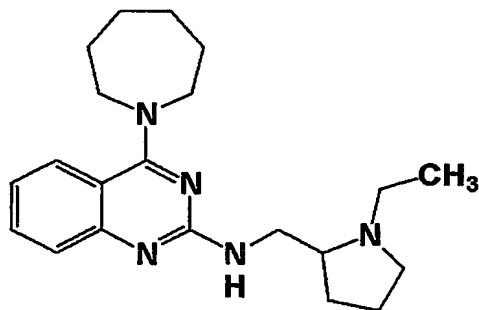
HPLC条件 : A。

実施例 2 (25)

2 - (1 - エチルピロリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) キナゾリン

【0478】

【化116】



【0479】

HPLC保持時間 (分) : 3.03 ;

MS (m/z) : 354 (M + H)<sup>+</sup> ;

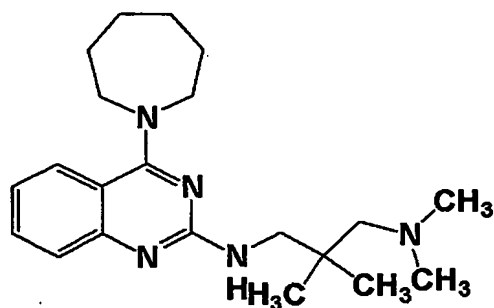
HPLC条件 : A。

実施例 2 (26)

2 - (2, 2 - ジメチル - 3 - ジメチルアミノプロピルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) キナゾリン

【0480】

【化117】



【0481】

HPLC保持時間(分): 3.05;

MS(m/z): 711 (2M + H)<sup>+</sup>, 356 (M + H)<sup>+</sup>;

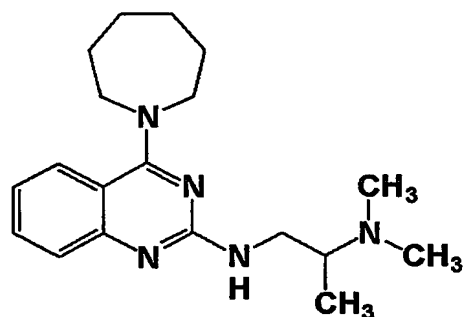
HPLC条件: A。

実施例2(27)

2-(2-(7-azepan-1-yl)-2-(dimethylamino)ethylamino)-4-(1H-pyrazol-4-yl)quinoline

【0482】

【化118】



【0483】

HPLC保持時間(分): 3.01;

MS(m/z): 328 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: A。

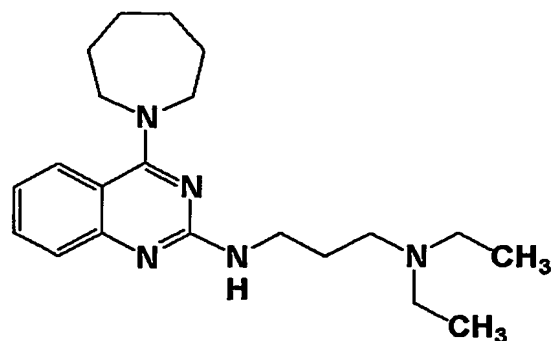
実施例2(28)

2-(3-(dimethylamino)propylamino)-4-(1H-pyrazol-4-yl)quinoline

イル) キナゾリン

【0484】

【化119】



【0485】

HPLC保持時間(分): 3.05;

MS(m/z): 356 (M + H)<sup>+</sup>;

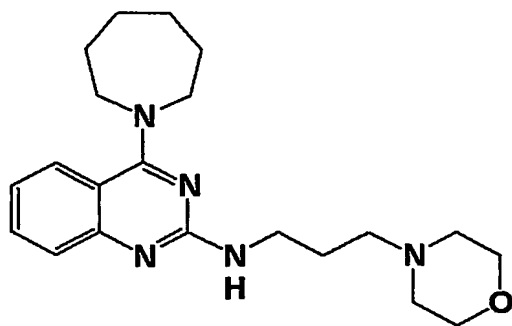
HPLC条件: A。

実施例 2 (29)

2-(3-モルホリノプロピルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)  
キナゾリン

【0486】

【化120】



【0487】

HPLC保持時間(分): 3.00;

MS(m/z): 370 (M + H)<sup>+</sup>;

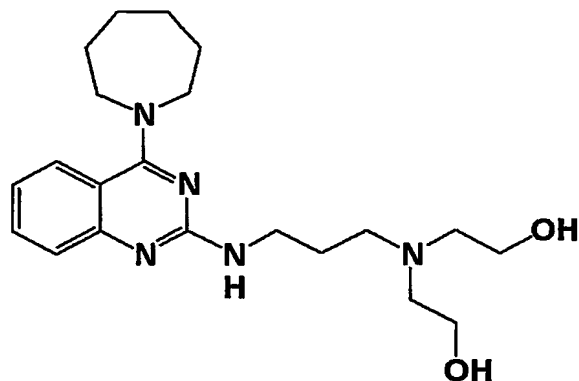
HPLC条件: A。

実施例 2 (30)

2-[3-[N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロピルアミノ]  
-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)キナゾリン

【0488】

【化121】



【0489】

HPLC保持時間(分): 2.96;

MS(m/z): 388(M+H)+;

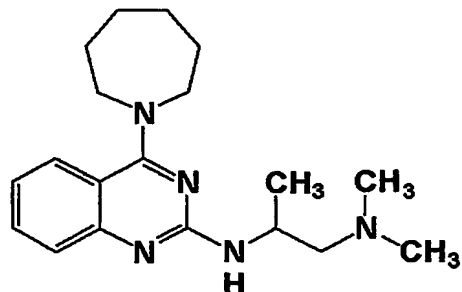
HPLC条件: A。

実施例 2 (31)

2-(2-ジメチルアミノ-1-メチルエチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼ  
ピン-1-イル)キナゾリン

【0490】

【化122】



【0491】

HPLC保持時間(分): 2.98;

MS(m/z): 328(M+H)+;

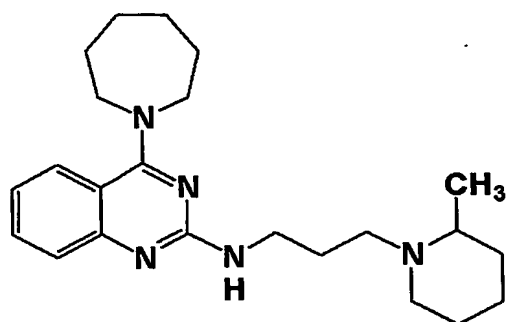
HPLC条件: A。

## 実施例 2 (32)

2-[3-(2-メチルピペリジン-1-イル)プロピルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)キナゾリン

【0492】

【化123】



【0493】

HPLC保持時間(分): 3.11;

MS (m/z): 382 (M + H)<sup>+</sup>, 243;

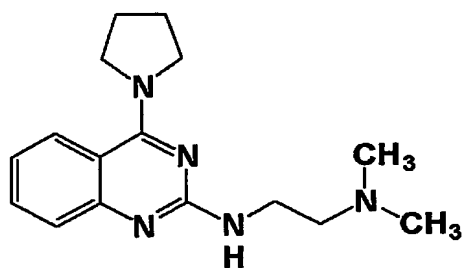
HPLC条件: A。

## 実施例 2 (33)

2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-4-ピロリジノキナゾリン

【0494】

【化124】



【0495】

HPLC保持時間(分): 2.83;

MS (m/z): 286 (M + H)<sup>+</sup>, 241;

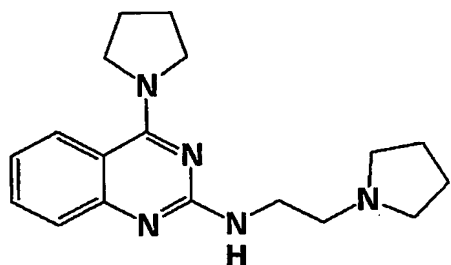
HPLC条件: A。

## 実施例 2 (34)

2- (2-ピロリジノエチルアミノ) -4-ピロリジノキナゾリン

【0496】

【化125】



【0497】

HPLC保持時間 (分) : 3.11 ;

MS (m/z) : 312 (M + H)<sup>+</sup>, 241 ;

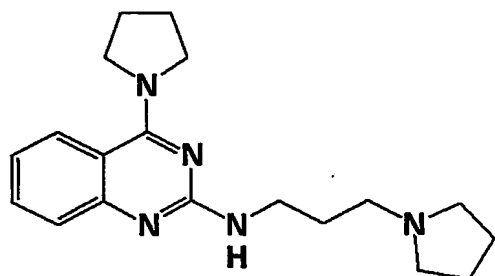
HPLC条件 : A。

実施例 2 (35)

2- (3-ピロリジノプロピルアミノ) -4-ピロリジノキナゾリン

【0498】

【化126】



【0499】

HPLC保持時間 (分) : 2.89 ;

MS (m/z) : 326 (M + H)<sup>+</sup>, 215 ;

HPLC条件 : A。

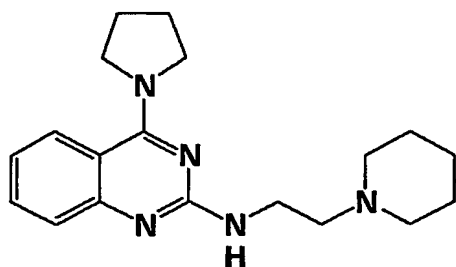
実施例 2 (36)

2- (2-ピペリジノエチルアミノ) -4-ピロリジノキナゾリン

【0500】



【化127】



【0501】

HPLC保持時間(分): 2.90;

MS (m/z): 326 (M + H)<sup>+</sup>;

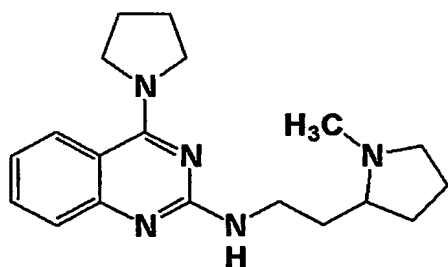
HPLC条件: A。

実施例2(37)

2-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチルアミノ)-4-ピロリジノキナゾリン

【0502】

【化128】



【0503】

HPLC保持時間(分): 2.90;

MS (m/z): 651 (2M + H)<sup>+</sup>, 326 (M + H)<sup>+</sup>;

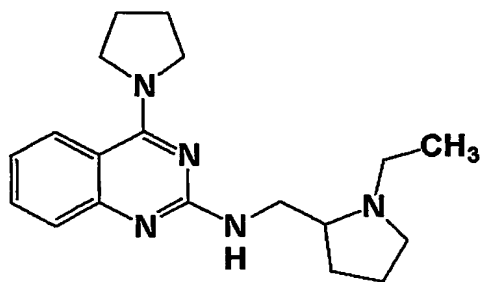
HPLC条件: A。

実施例2(38)

2-(1-エチルピロリジン-2-イルメチルアミノ)-4-ピロリジノキナゾリン

【0504】

【化 129】



【0505】

HPLC 保持時間 (分) : 2.89 ;

MS ( $m/z$ ) : 326 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

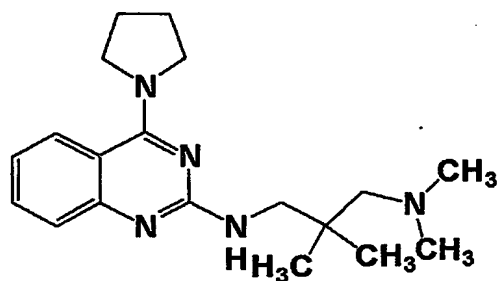
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (39)

2-(2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-ピロリジノキナゾリン

【0506】

【化 130】



【0507】

HPLC 保持時間 (分) : 2.94 ;

MS ( $m/z$ ) : 328 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

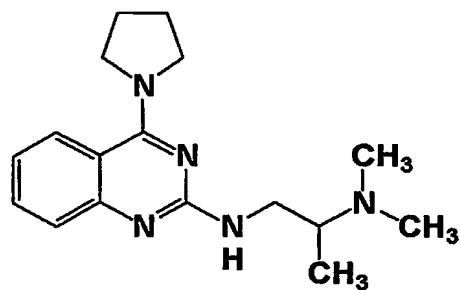
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (40)

2-(2-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-ピロリジノキナゾリン

【0508】

【化131】



【0509】

HPLC保持時間(分): 2.89;

MS (m/z): 300 (M + H)<sup>+</sup>, 150.5;

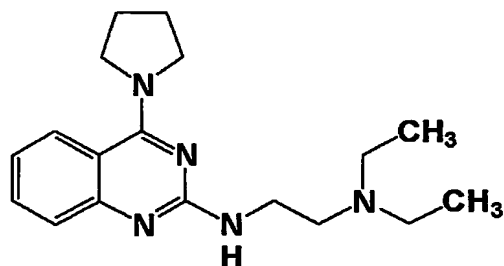
HPLC条件: A。

実施例2(41)

2-(2-(2-(2-(pyrrolidin-1-yl)vinyl)-4-pyridazinyl)-N,N-dimethylethan-1-amine)

【0510】

【化132】



【0511】

HPLC保持時間(分): 2.89;

MS (m/z): 314 (M + H)<sup>+</sup>, 241<sup>-</sup>;

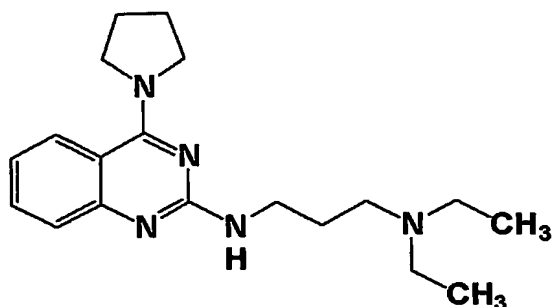
HPLC条件: A。

実施例2(42)

2-(2-(2-(2-(2-(pyrrolidin-1-yl)vinyl)-4-pyridazinyl)-N,N-dimethylethan-1-amine)

【0512】

## 【化133】



## 【0513】

HPLC 保持時間 (分) : 2.92 ;

MS ( $m/z$ ) : 328 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

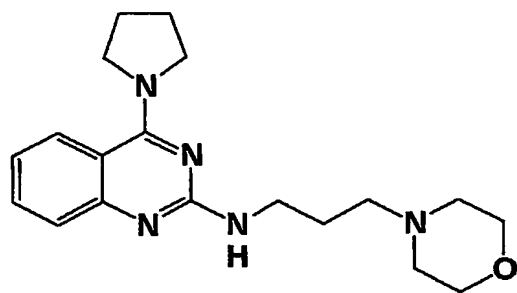
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (43)

2-(3-モルホリノプロピルアミノ)-4-ピロリジノキナゾリン

## 【0514】

## 【化134】



## 【0515】

HPLC 保持時間 (分) : 2.89 ;

MS ( $m/z$ ) : 342 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

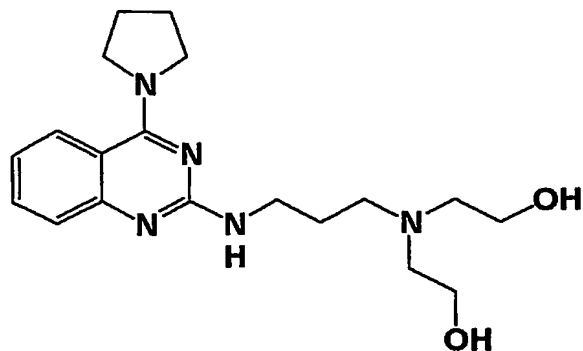
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (44)

2-[3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロピルアミノ]-4-ピロリジノキナゾリン

## 【0516】

【化135】



【0517】

HPLC保持時間(分): 2.89;

MS ( $m/z$ ): 360 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

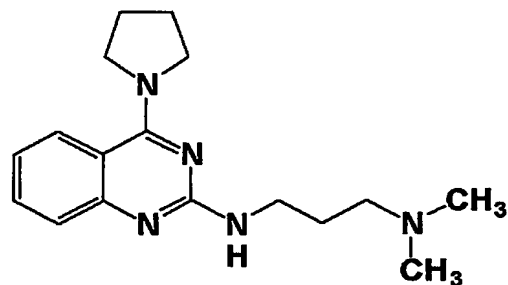
HPLC条件: A。

実施例 2 (45)

2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-ピロリジノキナゾリン

【0518】

【化136】



【0519】

HPLC保持時間(分): 2.89;

MS ( $m/z$ ): 300 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 255;

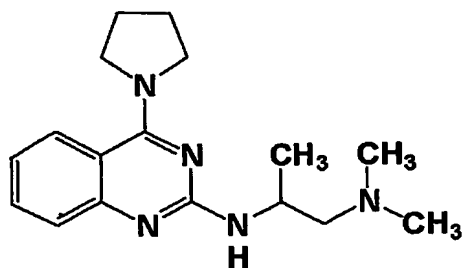
HPLC条件: A。

実施例 2 (46)

2-(2-ジメチルアミノ-1-メチルエチルアミノ)-4-ピロリジノキナゾリン

【0520】

【化137】



【0521】

HPLC 保持時間 (分) : 2.87 ;

MS ( $m/z$ ) : 300 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

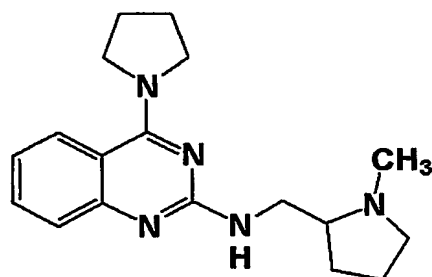
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (47)

2-(1-メチルピロリジン-2-イル)メチルアミノ-4-ピロリジノキナゾリン

【0522】

【化138】



【0523】

HPLC 保持時間 (分) : 2.91 ;

MS ( $m/z$ ) : 312 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

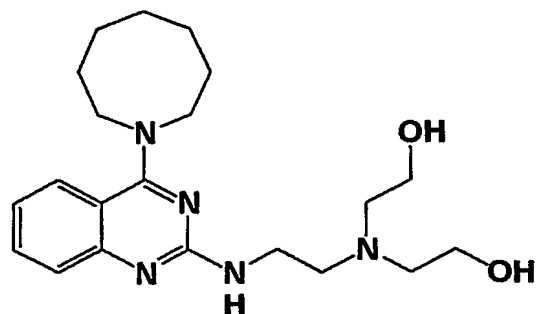
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (48)

2-[2-[N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゾシン-1-イル)キナゾリン

【0524】

【化139】



【0525】

HPLC保持時間 (分) : 3.00 ;

MS (m/z) : 775 (2M + H)<sup>+</sup>, 388 (M + H)<sup>+</sup> ;

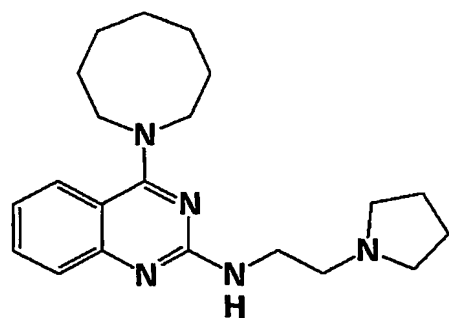
HPLC条件 : A。

実施例 2 (49)

2 - (2 - ピロリジノエチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゾシン - 1 - イル)  
 キナゾリン

【0526】

【化140】



【0527】

HPLC保持時間 (分) : 3.02 ;

MS (m/z) : 354 (M + H)<sup>+</sup> ;

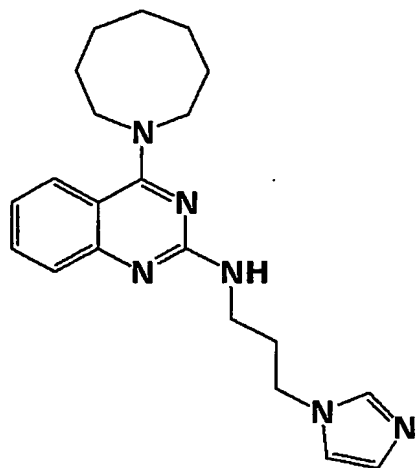
HPLC条件 : A。

実施例 2 (50)

2 - (3 - イミダゾール - 1 - イルプロピルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゾシ  
 ン - 1 - イル) キナゾリン

【0528】

【化141】



【0529】

HPLC 保持時間 (分) : 3.07 ;

MS (m/z) : 729 (2M + H)<sup>+</sup>, 365 (M + H)<sup>+</sup> ;

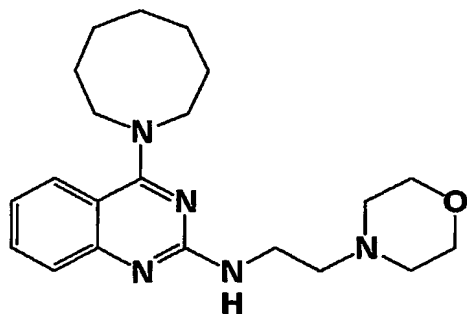
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (51)

2 - (2 - モルホリノエチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゾシン - 1 - イル)  
 キナゾリン

【0530】

【化142】



【0531】

HPLC 保持時間 (分) : 3.01 ;

MS (m/z) : 739 (2M + H)<sup>+</sup>, 370 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

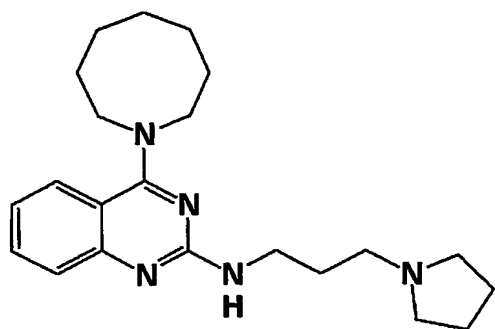


## 実施例 2 (52)

2-(3-ピロリジノプロピルアミノ)-4-(パーヒドロアゾシン-1-イル)  
キナゾリン

【0532】

【化143】



【0533】

HPLC保持時間(分): 3.11;

MS (m/z): 368 (M + H)<sup>+</sup>, 184.5;

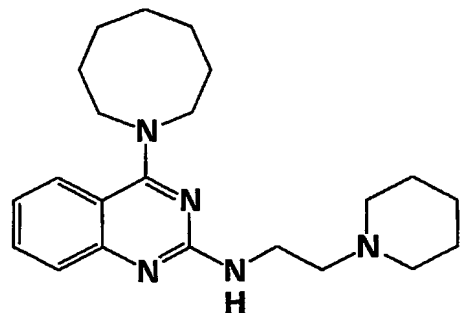
HPLC条件: A。

## 実施例 2 (53)

2-(2-ピペリジノエチルアミノ)-4-(パーヒドロアゾシン-1-イル)  
キナゾリン

【0534】

【化144】



【0535】

HPLC保持時間(分): 3.07;

MS (m/z): 368 (M + H)<sup>+</sup>, 184.5;

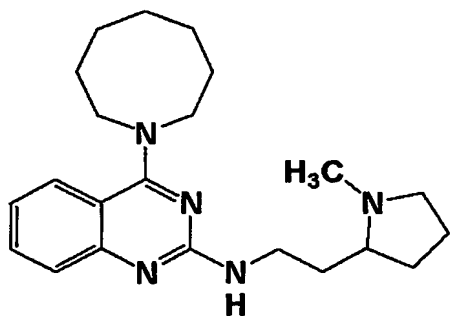
HPLC条件: A。

実施例 2 (54)

2-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゾシン-1-イル)キナゾリン

【0536】

【化145】



【0537】

HPLC保持時間(分): 3.09;

MS(m/z): 735 (2M + H)<sup>+</sup>, 368 (M + H)<sup>+</sup>;

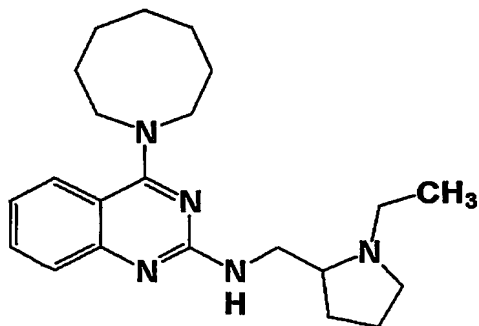
HPLC条件: A。

実施例 2 (55)

2-(1-エチルピロリジン-2-イルメチルアミノ)-4-(パーヒドロアゾシン-1-イル)キナゾリン

【0538】

【化146】



【0539】

HPLC保持時間(分): 3.09;

MS ( $m/z$ ): 368 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 207;

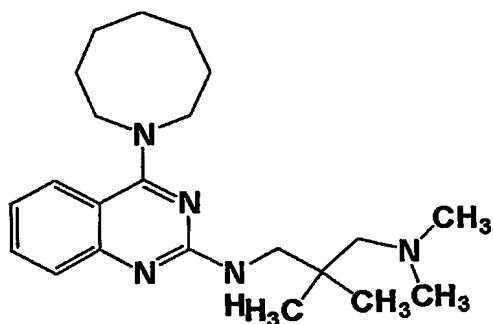
HPLC 条件: A。

実施例 2 (56)

2-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチルプロピルアミノ)-4-(パーヒドロアゾシン-1-イル)キナゾリン

【0540】

【化147】



【0541】

HPLC 保持時間 (分): 3.11;

MS ( $m/z$ ): 370 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

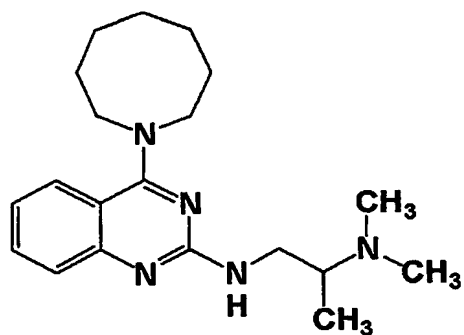
HPLC 条件: A。

実施例 2 (57)

2-(2-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-(パーヒドロアゾシン-1-イル)キナゾリン

【0542】

【化148】



【0543】

HPLC 保持時間 (分) : 3.07 ;

MS (m/z) : 342 (M + H)<sup>+</sup> ;

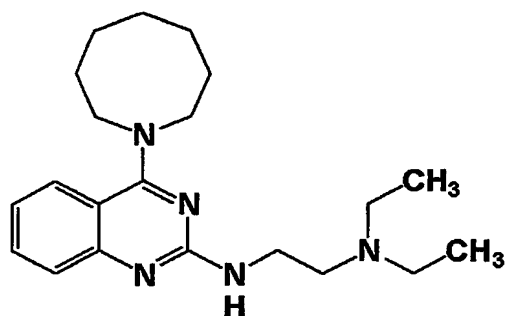
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (58)

2 - (2 - ジエチルアミノエチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゾシン - 1 - イル) キナゾリン

【0544】

【化149】



【0545】

HPLC 保持時間 (分) : 3.05 ;

MS (m/z) : 356 (M + H)<sup>+</sup> ;

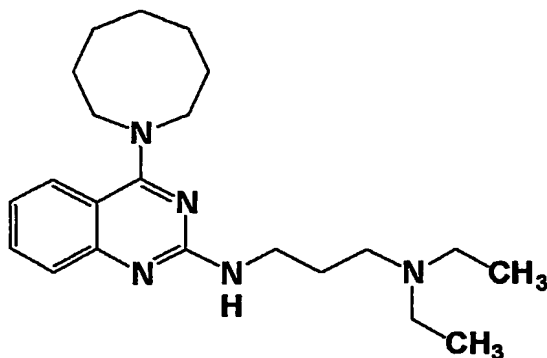
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (59)

2 - (3 - ジエチルアミノプロピルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゾシン - 1 - イル) キナゾリン

【0546】

【化150】



【0547】

HPLC 保持時間 (分) : 3.11 ;

MS (m/z) : 370 (M + H)<sup>+</sup>, 185.5 ;

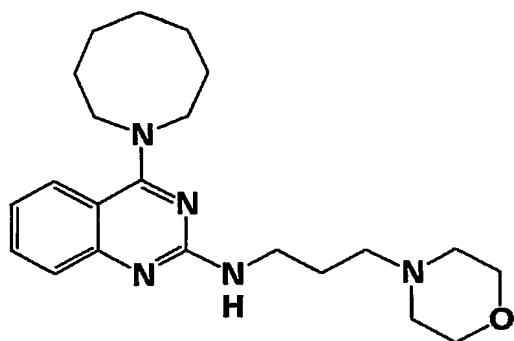
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (60)

2- (3-モルホリノプロピルアミノ) -4- (パーヒドロアゾシン-1-イル)  
) キナゾリン

【0548】

【化151】



【0549】

HPLC 保持時間 (分) : 3.07 ;

MS (m/z) : 384 (M + H)<sup>+</sup> ;

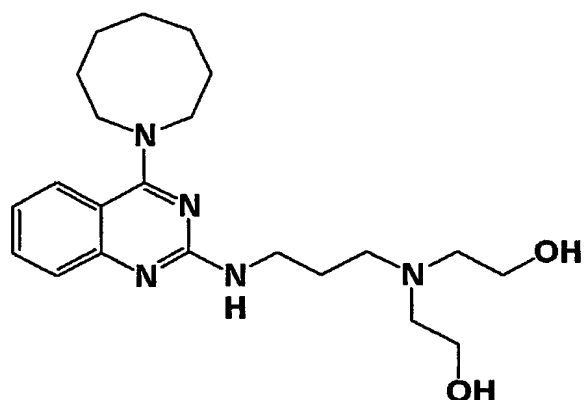
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (61)

2- [3- [N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] プロピルアミノ]  
-4- (パーヒドロアゾシン-1-イル) キナゾリン

【0550】

【化152】



【0551】

HPLC保持時間(分): 3.03;

MS (m/z): 402 (M + H)<sup>+</sup>;

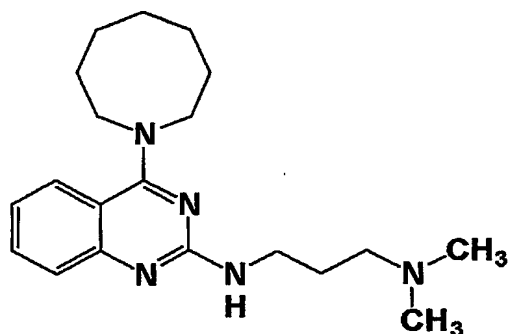
HPLC条件: A。

実施例 2 (62)

2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-(パーヒドロアゾシン-1-イル)キナゾリン

【0552】

【化153】



【0553】

HPLC保持時間(分): 3.07;

MS (m/z): 342 (M + H)<sup>+</sup>, 297;

HPLC条件: A。

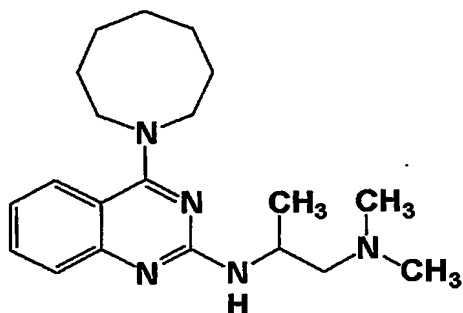
実施例 2 (63)

2-(2-ジメチルアミノ-1-メチルエチルアミノ)-4-(パーヒドロアゾ

シン-1-イル) キナゾリン

【0554】

【化154】



【0555】

HPLC保持時間(分): 3.02;

MS(m/z): 342 (M + H)<sup>+</sup>;

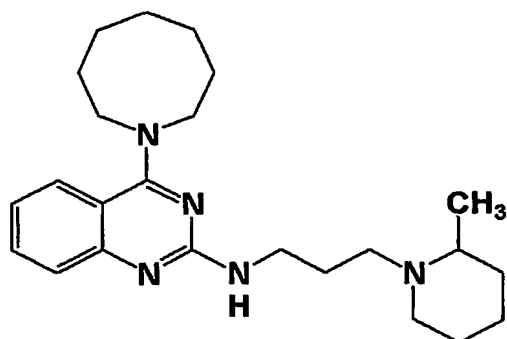
HPLC条件: A。

実施例 2 (64)

2-[3-(2-メチルピペリジン-1-イル)プロピルアミノ]-4-(パーヒドロアゾシン-1-イル)キナゾリン

【0556】

【化155】



【0557】

HPLC保持時間(分): 3.14;

MS(m/z): 396 (M + H)<sup>+</sup>, 198.5;

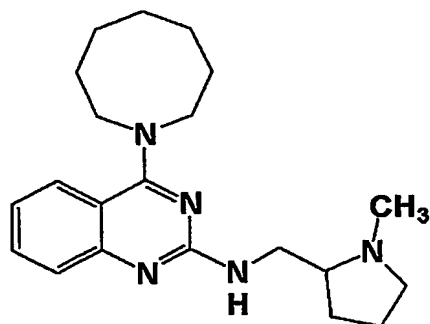
HPLC条件: A。

実施例 2 (65)

2- (1-メチルピロリジン-2-イルメチルアミノ) -4- (パーヒドロアゾ  
シン-1-イル) キナゾリン

【0558】

【化156】



【0559】

HPLC保持時間 (分) : 3.07;

MS ( $m/z$ ) : 354 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

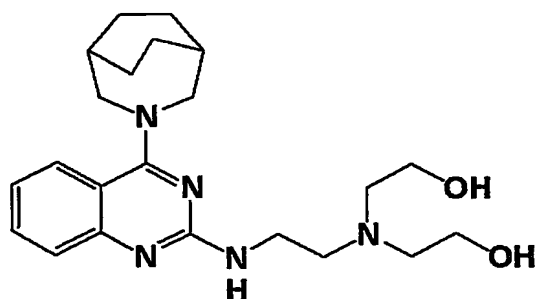
HPLC条件: A。

実施例 2 (66)

2- [2- [N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチルアミノ] -  
4- (3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル) キナゾリン

【0560】

【化157】



【0561】

HPLC保持時間 (分) : 3.01;

MS ( $m/z$ ) : 799 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 400 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: A。

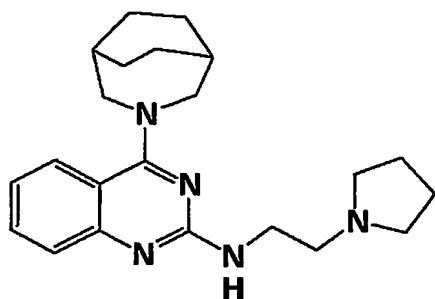


## 実施例 2 (67)

2-(2-ピロリジノエチルアミノ)-4-(3-アザビシクロ[3.2.2]  
ノナン-3-イル) キナゾリン

【0562】

【化158】



【0563】

HPLC 保持時間 (分) : 3.09 ;

MS (m/z) : 366 (M + H)<sup>+</sup>, 207 ;

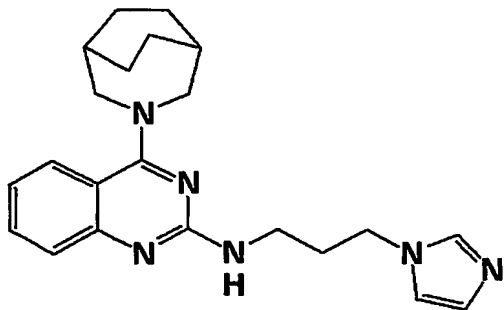
HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (68)

2-[3-(イミダゾール-1-イルアミノ)プロピル]-4-(3-アザビシ  
クロ[3.2.2]ノナン-3-イル) キナゾリン

【0564】

【化159】



【0565】

HPLC 保持時間 (分) : 3.11 ;

MS (m/z) : 753 (2M + H)<sup>+</sup>, 377 (M + H)<sup>+</sup> ;

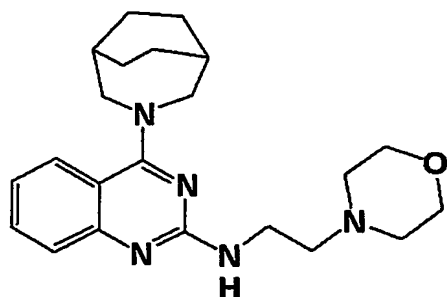
HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (69)

2- (2-モルホリノエチルアミノ) -4- (3-アザビシクロ [3. 2. 2]  
ノナン-3-イル) キナゾリン

【0566】

【化160】



【0567】

HPLC 保持時間 (分) : 3.05 ;

MS (m/z) : 763 (2M + H)<sup>+</sup>, 382 (M + H)<sup>+</sup> ;

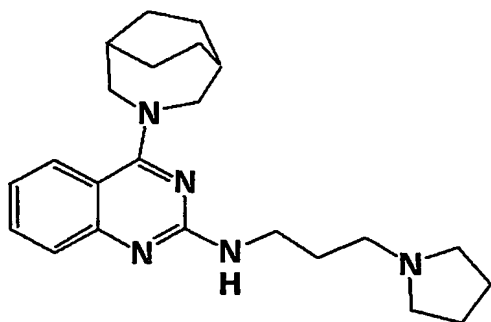
HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (70)

2- (3-ピロリジノプロピルアミノ) -4- (3-アザビシクロ [3. 2. 2]  
ノナン-3-イル) キナゾリン

【0568】

【化161】



【0569】

HPLC 保持時間 (分) : 3.11 ;

MS (m/z) : 380 (M + H)<sup>+</sup>, 190.5 ;

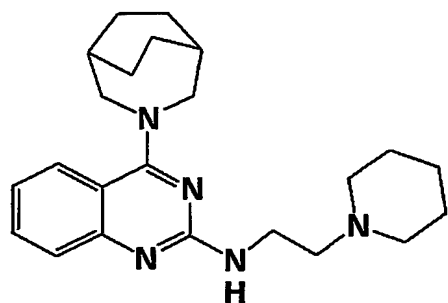
HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (71)

2- (2-ピペリジノエチルアミノ) -4- (3-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-3-イル) キナゾリン

【0570】

【化162】



【0571】

HPLC 保持時間 (分) : 3.11 ;

MS (m/z) : 380 (M + H)<sup>+</sup> ;

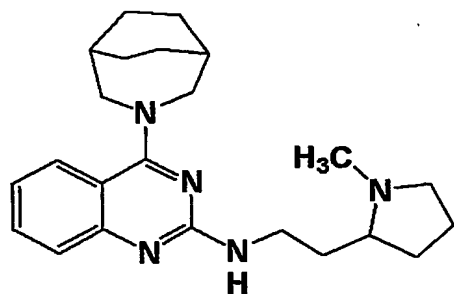
HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (72)

2- [2- (1-メチルピロリジン-2-イル) エチルアミノ] -4- (3-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-3-イル) キナゾリン

【0572】

【化163】



【0573】

HPLC 保持時間 (分) : 3.11 ;

MS (m/z) : 380 (M + H)<sup>+</sup> ;

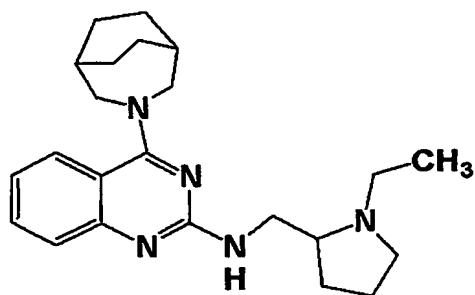
HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (73)

2- (1-エチルピロリジン-2-イルメチルアミノ) -4- (3-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-3-イル) キナゾリン

【0574】

【化164】



【0575】

HPLC 保持時間 (分) : 3.11 ;

MS (m/z) : 380 (M + H)<sup>+</sup> ;

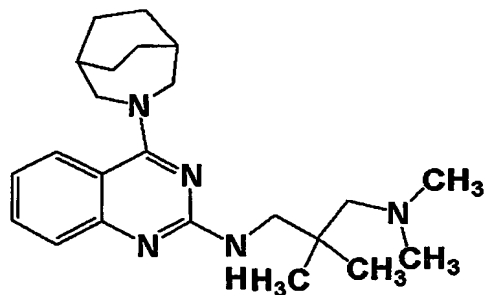
HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (74)

2- [3-ジメチルアミノ-2, 2-ジメチルプロピルアミノ] -4- (3-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-3-イル) キナゾリン

【0576】

【化165】



【0577】

HPLC 保持時間 (分) : 3.14 ;

MS (m/z) : 382 (M + H)<sup>+</sup> ;

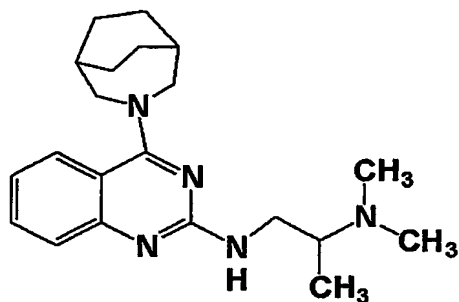
HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (75)

2-(2-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-(3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)キナゾリン

【0578】

【化166】



【0579】

HPLC保持時間(分): 3.09;

MS(m/z): 354 (M + H)<sup>+</sup>;

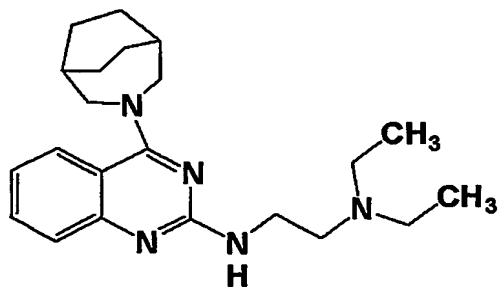
HPLC条件: A。

実施例2(76)

2-(2-ジエチルアミノエチルアミノ)-4-(3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)キナゾリン

【0580】

【化167】



【0581】

HPLC保持時間(分): 3.06;

MS(m/z): 368 (M + H)<sup>+</sup>;

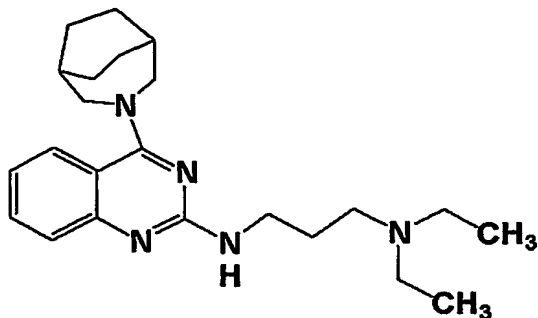
HPLC条件: A。

実施例2(77)

2-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-4-(3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)キナゾリン

【0582】

【化168】



【0583】

HPLC保持時間(分): 3.14;

MS(m/z): 382 (M + H)<sup>+</sup>, 191.5;

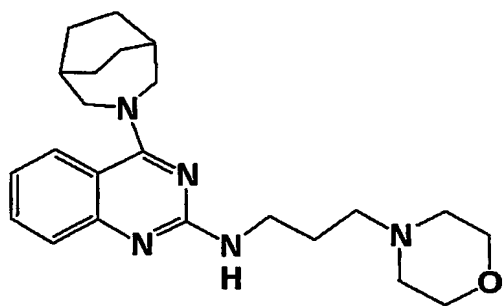
HPLC条件: A。

実施例 2 (78)

2-(3-モルホリノプロピルアミノ)-4-(3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)キナゾリン

【0584】

【化169】



【0585】

HPLC保持時間(分): 3.08;

MS(m/z): 791 (2M + H)<sup>+</sup>, 396 (M + H)<sup>+</sup>;

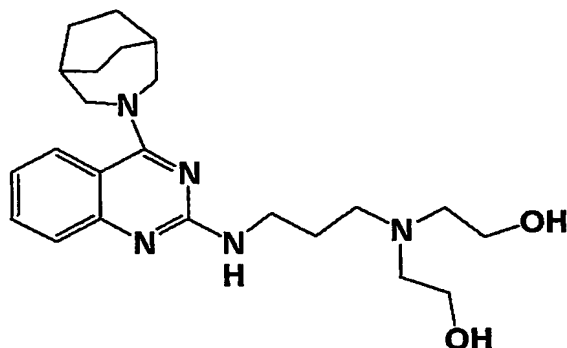
HPLC条件: A。

## 実施例 2 (79)

2- [3- [ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] プロピルアミノ] -4- (3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル) キナゾリン

【0586】

【化170】



【0587】

HPLC保持時間 (分) : 3.05 ;

MS (m/z) : 414 (M + H)<sup>+</sup> ;

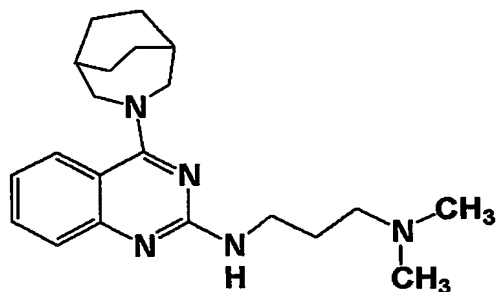
HPLC条件 : A。

## 実施例 2 (80)

2- (3-ジメチルアミノプロピルアミノ) -4- (3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル) キナゾリン

【0588】

【化171】



【0589】

HPLC保持時間 (分) : 3.09 ;

MS (m/z) : 354 (M + H)<sup>+</sup> ;

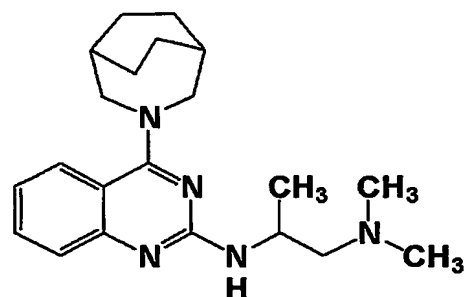
HPLC条件 : A。

## 実施例 2 (81)

2- (2-ジメチルアミノ-1-メチルエチルアミノ) -4- (3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル) キナゾリン

【0590】

【化172】



【0591】

HPLC 保持時間 (分) : 3.07 ;

MS (m/z) : 354 (M + H)<sup>+</sup> ;

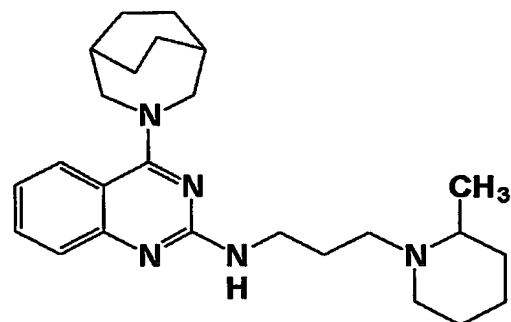
HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (82)

2- [3- (2-メチルピペリジン-1-イル) プロピルアミノ] -4- (3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル) キナゾリン

【0592】

【化173】



【0593】

HPLC 保持時間 (分) : 3.18 ;

MS (m/z) : 408 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

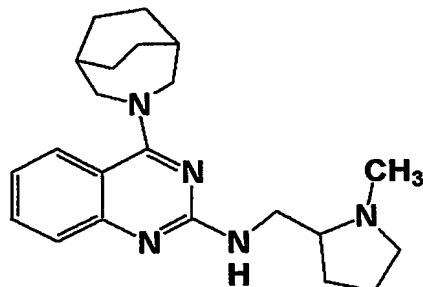


## 実施例 2 (83)

2- (1-メチルピロリジン-2-イルメチルアミノ) -4- (3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル) キナゾリン

【0594】

【化174】



【0595】

HPLC 保持時間 (分) : 3.09 ;

MS (m/z) : 731 (2M + H)<sup>+</sup>, 366 (M + H)<sup>+</sup> ;

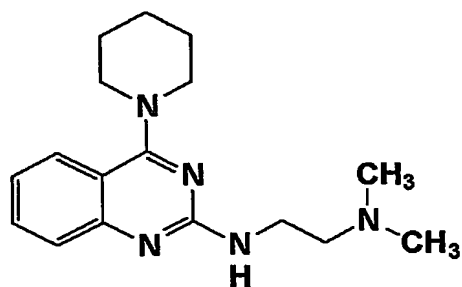
HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (84)

2- (2-ジメチルアミノエチルアミノ) -4-ピペリジノキナゾリン

【0596】

【化175】



【0597】

MS (m/z) : 300 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.83 ;

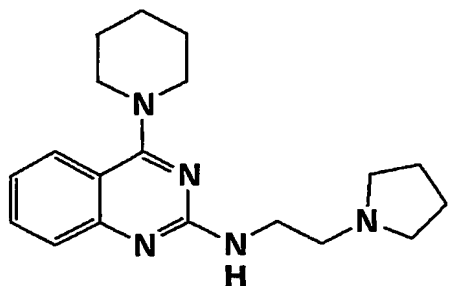
HPLC 条件 : B。

## 実施例 2 (85)

2- (2-ピロリジノエチルアミノ) -4-ピペリジノキナゾリン

【0598】

【化176】



【0599】

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.66 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.57 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.66 (m, 10H);

MS ( $m/z$ ): 326 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 283;

HPLC保持時間 (分): 4.16;

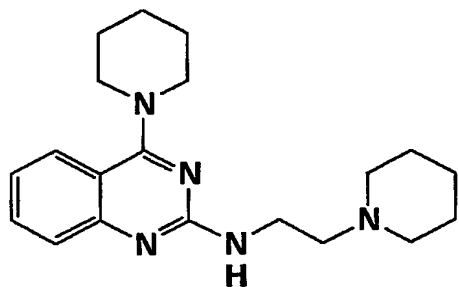
HPLC条件: B。

実施例 2 (86)

2-(2-(ピペリジノエチルアミノ)-4-ピペリジノキナゾリン

【0600】

【化177】



【0601】

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.66 (dd,  $J = 8.4, 0.9$  Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.45 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 2.45 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.37 (m, 4H), 1.66 (m, 6H), 1.49 (m, 4H), 1.38 (m, 2H);

MS ( $m/z$ ): 340 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分): 4.16;

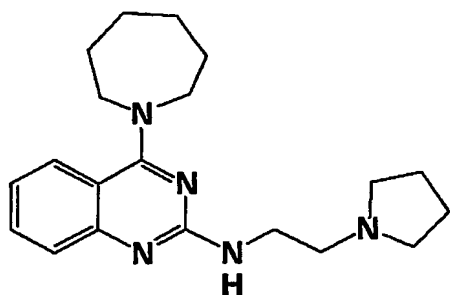
HPLC 条件: B。

実施例 2 (87)

2-(2-ピロリジノエチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)  
キナゾリン

【0602】

【化178】



【0603】

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.25 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.29 (m, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 2.56 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.37 (m, 4H), 1.86 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.56 (m, 4H);

MS ( $m/z$ ): 340 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 215;

HPLC 保持時間 (分): 4.41;

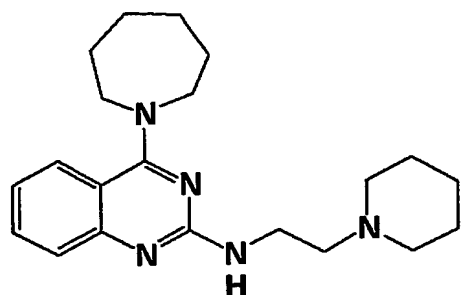
HPLC 条件: B。

実施例 2 (88)

2-(2-ピペリジノエチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)  
キナゾリン

【0604】

【化179】



【0605】

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.92 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.86 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.86 (m, 4H), 1.56 (m, 4H), 1.48 (m, 4H), 1.37 (m, 2H);

MS ( $m/z$ ) : 354 ( $M + H$ ) $^+$ ;

HPLC保持時間 (分) : 3.96;

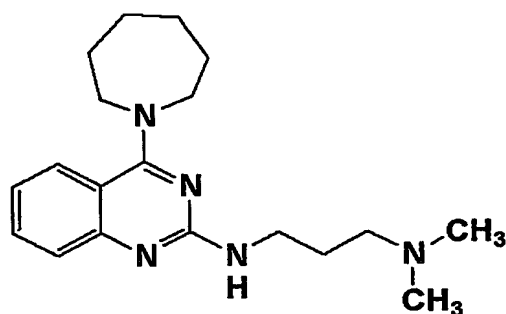
HPLC条件: B。

実施例 2 (89)

2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)キナゾリン

【0606】

【化180】



【0607】

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.80 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.49 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 2.24 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.86 (m, 4H), 1.62 (m, 2

H), 1.56 (m, 4H);

MS (m/z) : 328 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 2.96;

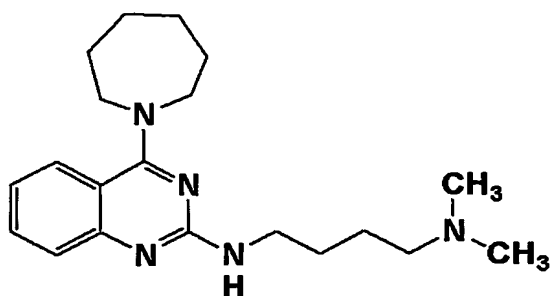
HPLC 条件: A。

## 実施例 2 (90)

2-(4-ジメチルアミノブチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) キナゾリン

【0608】

【化181】



【0609】

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (m, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.86 (m, 4H), 1.56 (m, 4H), 1.50 (m, 4H);

MS (m/z) : 342 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 3.00;

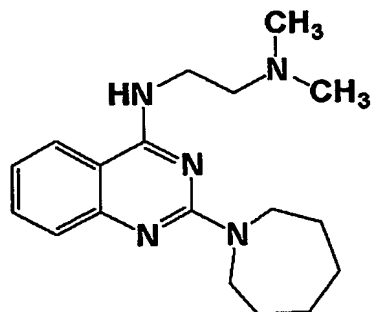
HPLC 条件: A。

## 実施例 2 (91)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-(パーヒドロアゼピン-1-イル) キナゾリン

【0610】

## 【化182】



## 【0611】

TLC: R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

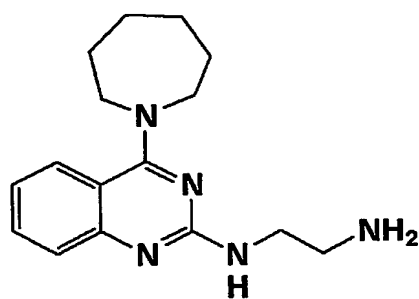
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.89 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.4, 7.8 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 3.57 (dt, J = 6.3, 6.3 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.71 (m, 4H), 1.46 (m, 4H)。

## 実施例 2 (92)

2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)キナゾリン

## 【0612】

## 【化183】



## 【0613】

TLC: R<sub>f</sub> 0.14 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 6.46 (br,

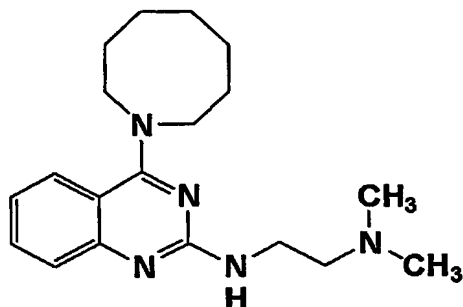
1H), 3.79 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 2.69 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.56 (m, 4H)。

# 実施例 2 (93)

2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-4-(パーヒドロアゾシン-1-イル)キナゾリン

【0614】

【化184】



【0615】

TLC: R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1) ;

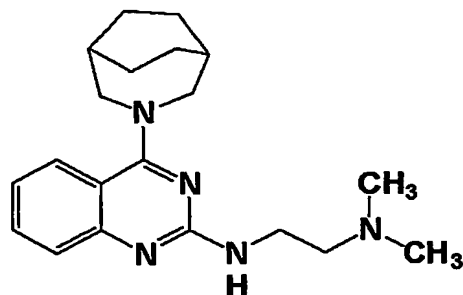
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.61 (m, 6H), 1.90 (m, 4H), 2.60 (s, 6H), 2.98 (t,  $J = 6.18$  Hz, 2H), 3.65 (t,  $J = 6.18$  Hz, 2H), 3.94 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.24$  Hz, 1H)。

# 実施例 2 (94)

4-(3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)キナゾリン

【0616】

【化185】



## 【0617】

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 80:10:1);

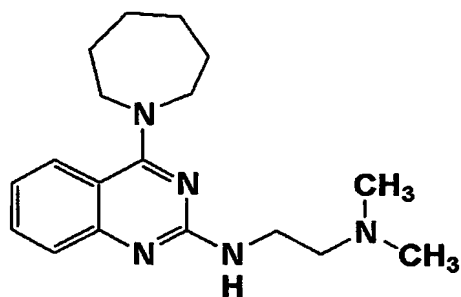
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.01 (m, 10H), 2.56 (s, 6H), 2.77 (t, J = 6.73 Hz, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.17 (m, 4H), 6.71 (m, 1H), 7.37 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.10 Hz, 1H)。

## 実施例 2 (95)

2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)キナゾリン

## 【0618】

## 【化186】



## 【0619】

TLC: Rf 0.45 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 80:10:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.56 (m, 4H), 1.85 (m, 4H), 2.16 (s, 6H), 2.39 (t, J = 6.87 Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 6.23 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.52 Hz, 1H)。

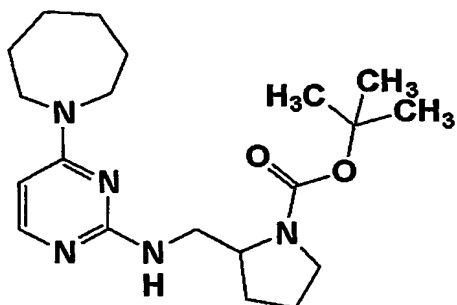
## 参考例 3

2-[1-(4-オキシカルボニル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

## 【0620】



## 【化187】



## 【0621】

N, N-ジメチルエチレンジアミンの代わりに 1-(t-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イルメチルアミンを用いて実施例 1 で示される方法と同様に、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.65 (m, 1H), 5.81 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.52 (m, 8H), 1.89 (m, 4H), 1.75 (m, 4H), 1.55 (m, 4H), 1.46 (s, 9H);

MS (m/z): 376 (M + H)<sup>+</sup>;

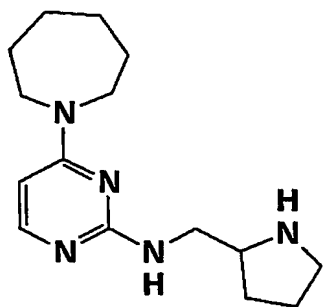
HPLC 条件: B。

## 実施例 3

2-(ピロリジン-2-イルメチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

## 【0622】

## 【化188】



## 【0623】

参考例 3 で製造した化合物 (1.06 g) に氷冷下 95% トリフルオロ酢酸水溶液

(20 mL) を加え、混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 9 : 1 → クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 80 : 10 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (0.72 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.08 (クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.48 (m, 6H), 1.73 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.55 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 4.84 (d, J = 6.30 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 6.30 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 6.30 Hz, 1H) ;

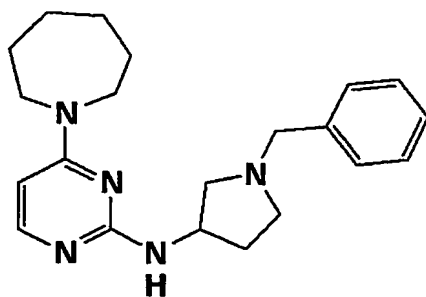
MS (FAB, Pos., Glycerin + m-NBA) (m/z) : 276 (M + H)<sup>+</sup>。

#### 実施例 4

2 - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0624】

【化189】



【0625】

参考例 1 で製造した化合物 (2 - クロロ - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン; 4.00 g) と 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン (4.33 g) を 90℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n - ヘキサン = 1 : 2 → クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 80 : 10 : 0.6) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (4.85 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

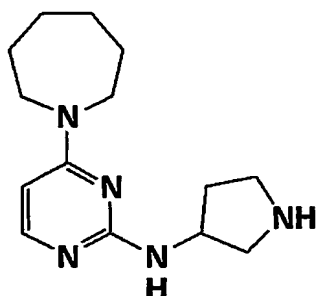
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.50 (m, 4H), 1.74 (m, 5H), 2.21 (m, 1H), 2.60 (dd,  $J$  = 9.89, 5.22 Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.00 (dd,  $J$  = 9.89, 6.87 Hz, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 5.93 (d,  $J$  = 6.32 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.73 (d,  $J$  = 6.04 Hz, 1H)。

#### 実施例 5

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- (ピロリジン-3-イルアミノ)  
ピリミジン

【0626】

【化190】



【0627】

実施例 4 で製造した化合物 (4.5 g) のエタノール (150 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下水酸化パラジウム (970 mg) を加え、水素雰囲気下この混合物を 75 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、ろ過後ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール:28%アンモニア水=80:10:0.5→80:10:1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (2.96 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.15 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.45 (m, 4H), 1.62 (m, 6H), 1.93 (m, 1H), 2.66 (dd,  $J$  = 11.26, 4.40 Hz, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 5.85 (d,  $J$  = 6.04 Hz, 1H), 6.42 (m, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 6.04 Hz, 1H)。

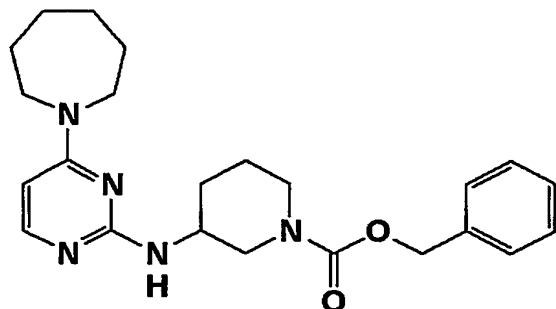
#### 参考例 4

2- (1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-3-イルアミノ) -4- (パ

ーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0628】

【化191】



【0629】

参考例1で製造した化合物 (5.74 g) および1-ベンジルオキシカルボニル-3-アミノピペリジン (6.35 g) の混合物を90℃で16時間攪拌した。反応混合物を冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2→クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:0.5) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.40 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.68 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1)

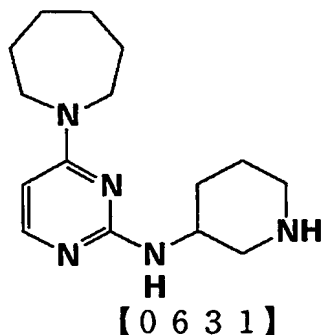
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.91 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.80 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.80 (d, J = 6.00 Hz, 1H)。

実施例6

2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0630】

【化192】



【0631】

アルゴン雰囲気下、参考例4で製造した化合物 (5.06 g) のメタノール (150 mL) 溶液にパラジウム-炭素 (1.0 g) を加え、水素雰囲気下混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:0.5→80:10:1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (3.02 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.18 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

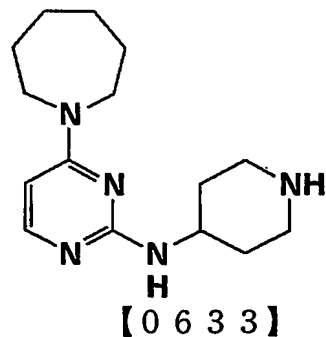
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.48 (m, 6H), 1.73 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.55 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 4.84 (d, J = 6.30 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 6.30 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 6.30 Hz, 1H)。

実施例6 (1)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピリミジン

【0632】

【化193】



【0633】

相当する化合物を用いて、実施例 6 で示される方法と同様にして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.15 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 80:10:1);

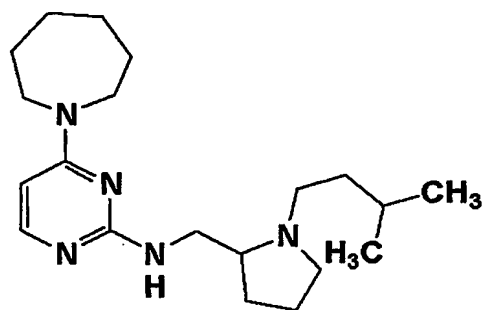
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.27 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.63 (m, 5H), 5.81 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 6.19 (m, 1H), 7.70 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

#### 実施例 7

2-[1-(3-メチルブチル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0634】

【化194】



【0635】

実施例 3 で製造した化合物 (200 mg) の 1% 酢酸-ジメチルホルムアミド溶液 (3 mL) に 3-メチルブタナール (93.4 mg) および水素化トリアセトキシボロヒドリド (462 mg) を加え、混合物を室温で 8 時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.5 mL) を加えた。その溶液を予めメタノール (5 mL x 3) で洗浄した PS-スルホン酸樹脂 (アルゴノート社製、製品番号 800287、ロット番号 00819、1.43 mmol/g、2.60 g) に注いだ。樹脂をメタノール (5 mL x 3) で洗浄した。次に、樹脂を 5% トリエチルアミン-メタノール溶液 (30 mL) で溶出し、溶出液を濃縮した。残渣をジクロロメタン (10 mL) に溶かし、イソシアン酸樹脂 (アルゴノート社製、製品番号 800262、ロット番号 00814、1.43 mmol/g、1.00 g) を加え、室温で 2 時間反応させた。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し以下の物性値を有

する本発明化合物 (85 mg) を得た。

TLC: Rf 0.43 (塩化メチレン: メタノール: 28%アンモニア水 = 80:10:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373 K):  $\delta$  0.79 (d, J = 6.60 Hz, 3H), 0.80 (m, J = 6.60 Hz, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.43 (m, 4H), 1.63 (m, 7H), 1.82 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.50 (t, J = 5.70 Hz, 4H), 5.83 (d, J = 6.20 Hz, 1H), 6.02 (m, 1H), 7.66 (d, J = 6.20 Hz, 1H);

HPLC 保持時間 (分): 4.53;

MS (m/z): 346 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (1) ~ 実施例 7 (375)

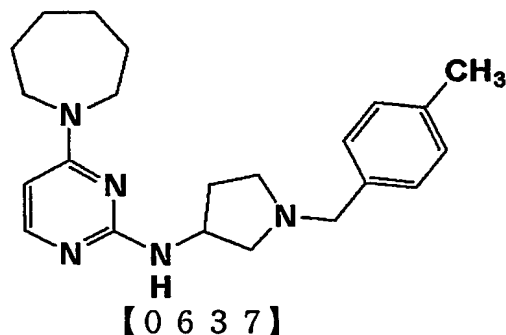
相当する化合物を用いて、参考例 1 → 参考例 3 → 実施例 3 → 実施例 7、参考例 1 → 実施例 4 → 実施例 5 → 実施例 7 または参考例 1 → 参考例 4 → 実施例 6 → 実施例 7 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 7 (1)

2 - [1 - (4 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0636】

【化195】



TLC: Rf 0.54 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 80:10:1);

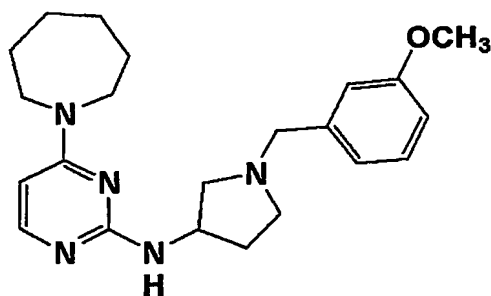
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.53 (m, 4H), 1.69 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.43 (dd, J = 10.03, 5.08 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 9.89, 7.14 Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 4.37 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 5.90 (d, J = 6.32 Hz, 1H), 7.16 (m, 4H), 7.65 (d, J = 6.32 Hz, 1H)。

# 実施例 7 (2)

2- [1- (3-メトキシベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0638】

【化196】



【0639】

TLC : R<sub>f</sub> 0.85 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.43 (m, 4H), 1.68 (m, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 9.34, 5.49 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.79 (t, J = 8.10 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.51 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 4.21 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.81 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.69 (m, 1H)。

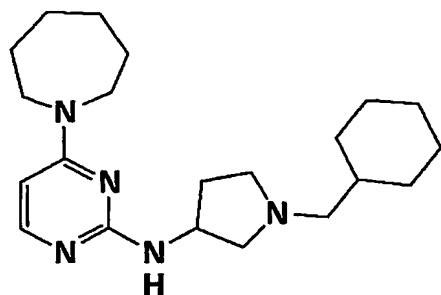
# 実施例 7 (3)

2- (1-シクロヘキシルメチルピロリジン-3-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0640】



## 【化197】



【0641】

TLC: Rf 0.77 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 80:10:1);

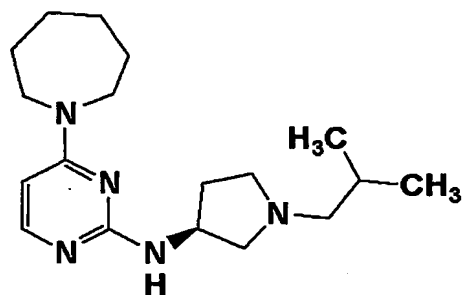
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373.1K):  $\delta$  0.94 (m, 2H), 1.20 (m, 3H), 1.46 (m, 5H), 1.67 (m, 10H), 2.10 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.37 (dd, J = 9.34, 5.22 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 9.07, 6.87 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 6.00 Hz, 4H), 4.26 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.84 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

## 実施例7 (4)

2-[(3S)-1-イソブチルピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0642】

## 【化198】



【0643】

TLC: Rf 0.70 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 80:10:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.84 (d, J = 6.59 Hz, 6H), 1.44 (m, 4H), 1.62 (m, 5H), 2.09 (m, 4H), 2.25 (dd, J = 9.34, 5.49 Hz, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.77 (t

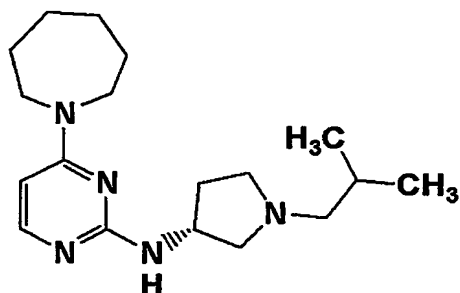
, J = 9.00 Hz, 1H), 3.38 (m, 4H), 4.19 (m, 1H), 5.83 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 7.71 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

#### 実施例 7 (5)

2-[(3R)-1-イソブチルピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0644】

【化199】



【0645】

TLC: Rf 0.70 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1) ;

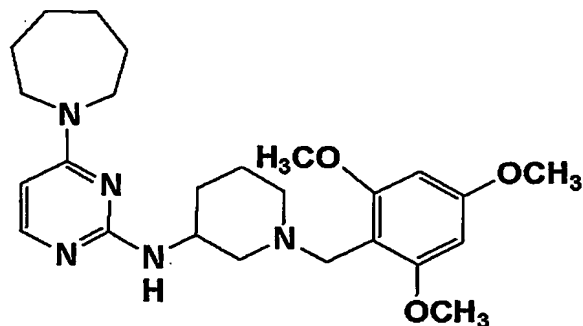
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.84 (d, J = 6.59 Hz, 6H), 1.44 (m, 4H), 1.62 (m, 5H), 2.09 (m, 4H), 2.25 (dd, J = 9.34, 5.49 Hz, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.77 (t, J = 9.00 Hz, 1H), 3.38 (m, 4H), 4.19 (m, 1H), 5.83 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 7.71 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

#### 実施例 7 (6)

2-[1-(2,4,6-トリメトキシベンジル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0646】

【化200】



【0647】

HPLC保持時間(分): 4.13;

MS(m/z): 911 (2M + H)<sup>+</sup>, 456 (M + H)<sup>+</sup>;

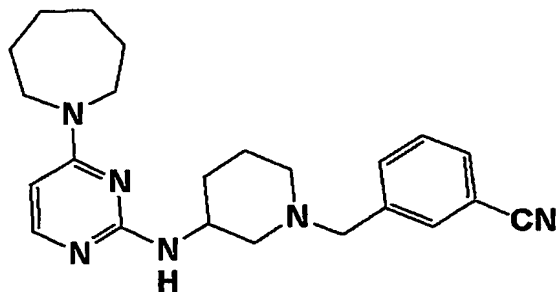
HPLC条件: B。

実施例7(7)

2-[1-(3-シアノベンジル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0648】

【化201】



【0649】

HPLC保持時間(分): 3.94;

MS(m/z): 781 (2M + H)<sup>+</sup>, 391 (M + H)<sup>+</sup>;

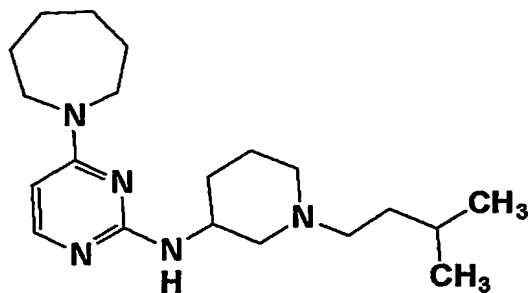
HPLC条件: B。

実施例7(8)

2-[1-(3-メチルブチル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0650】

【化 2 0 2】



【 0 6 5 1 】

HPLC保持時間 (分) : 4.34 ;

MS (m/z) : 346 (M + H)<sup>+</sup> ;

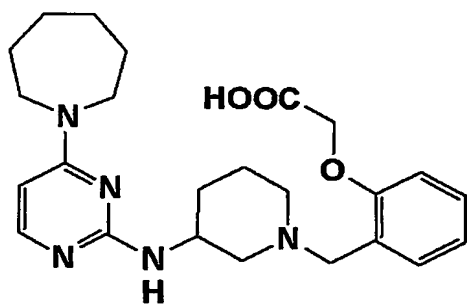
HPLC条件：B。

### 实施例 7 (9)

2- [1- (2-カルボキシメチルオキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

**【 0 6 5 2 】**

【化 2 0 3】



**【 0 6 5 3 】**

HPLC保持時間 (分) : 3.04 ;

MS (m/z) : 879 (2M + H)<sup>+</sup>, 440 (M + H)<sup>+</sup>;

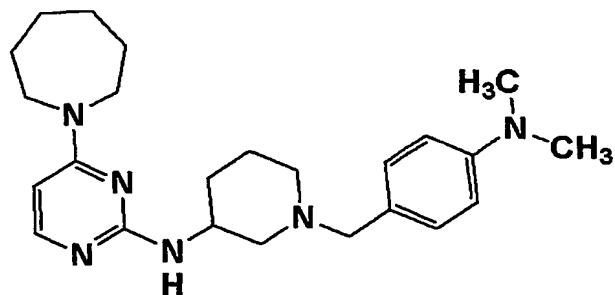
HPLC条件：B。

### 实施例 7 (10)

2-〔1-(4-ジメチルアミノベンジル)ピペリジン-3-イルアミノ〕-4-  
-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【 0 6 5 4 】

【化204】



【0655】

HPLC 保持時間 (分) : 4.20 ;

MS (m/z) : 817 (2M + H)<sup>+</sup>, 409 (M + H)<sup>+</sup>, 134 ;

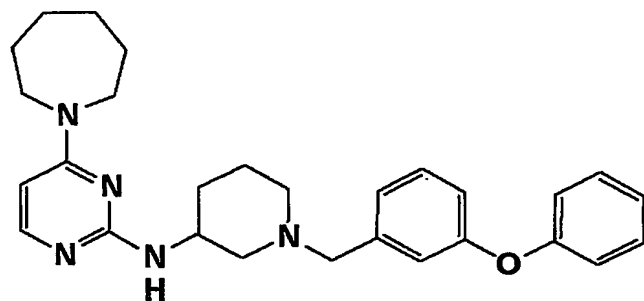
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (11)

2 - [1 - (3 - フェノキシベンジル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0656】

【化205】



【0657】

HPLC 保持時間 (分) : 4.50 ;

MS (m/z) : 915 (2M + H)<sup>+</sup>, 458 (M + H)<sup>+</sup> ;

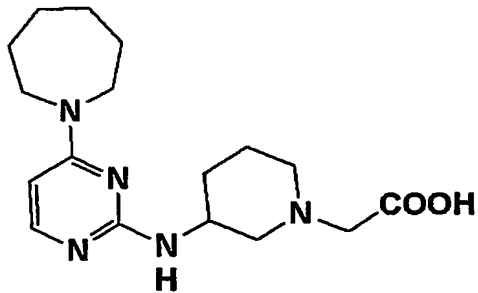
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (12)

2 - (1 - カルボキシメチルピペリジン - 3 - イルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0658】

【化206】



【0659】

HPLC保持時間(分): 2.81;

MS (m/z): 667 (2M + H)<sup>+</sup>, 334 (M + H)<sup>+</sup>;

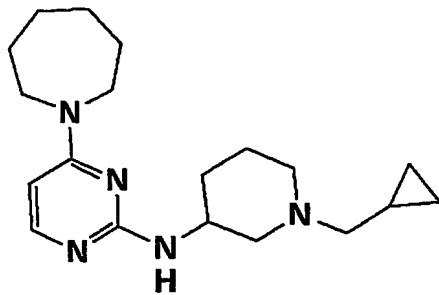
HPLC条件: B。

実施例7(13)

2-[1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0660】

【化207】



【0661】

HPLC保持時間(分): 3.98;

MS (m/z): 659 (2M + H)<sup>+</sup>, 330 (M + H)<sup>+</sup>;

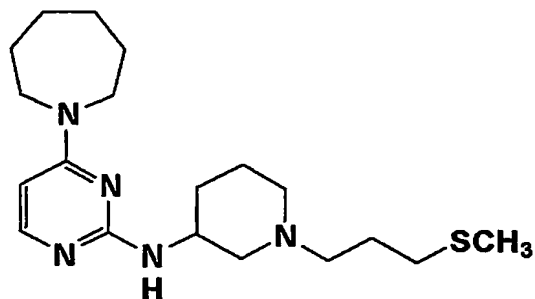
HPLC条件: B。

実施例7(14)

2-[1-(3-メチルチオプロピル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0662】

【化208】



【0663】

HPLC保持時間(分): 3.93;

MS (m/z): 364 (M + H)<sup>+</sup>;

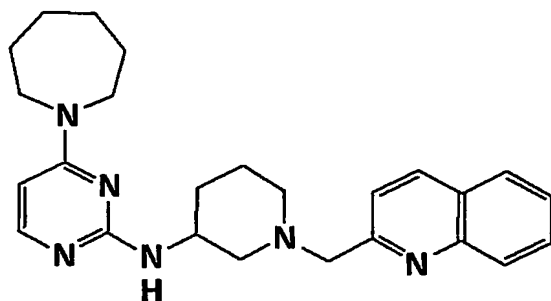
HPLC条件: B。

実施例7(15)

2-[1-(キノリン-2-イルメチル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(  
 パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0664】

【化209】



【0665】

HPLC保持時間(分): 3.92;

MS (m/z): 833 (2M + H)<sup>+</sup>, 417 (M + H)<sup>+</sup>;

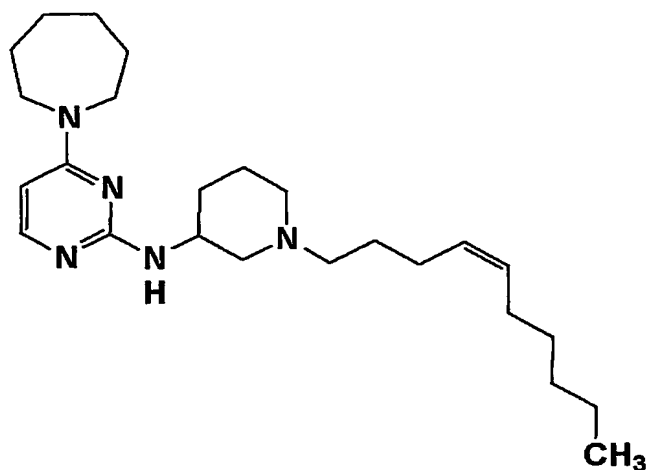
HPLC条件: B。

実施例7(16)

2-[1-[(4Z)-デカ-4-エニル]ピペリジン-3-イルアミノ]-4-  
 - (パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0666】

【化210】



【0667】

HPLC保持時間(分): 3.53;

MS ( $m/z$ ): 827 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 414 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 207.5;

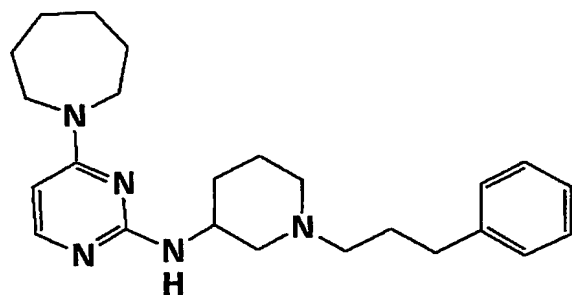
HPLC条件: A。

実施例7(17)

2-[1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(  
 パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0668】

【化211】



【0669】

HPLC保持時間(分): 4.34;

MS ( $m/z$ ): 787 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 394 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

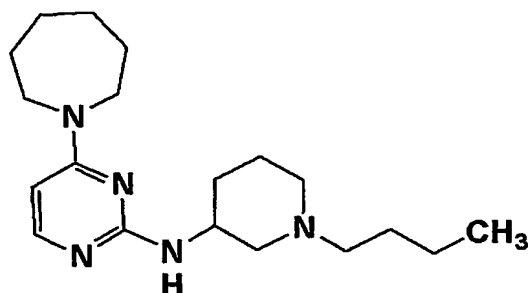
実施例7(18)



2- (1-ブチルピペリジン-3-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0670】

【化212】



【0671】

HPLC保持時間 (分) : 4.23;

MS (m/z) : 332 (M + H)<sup>+</sup>;

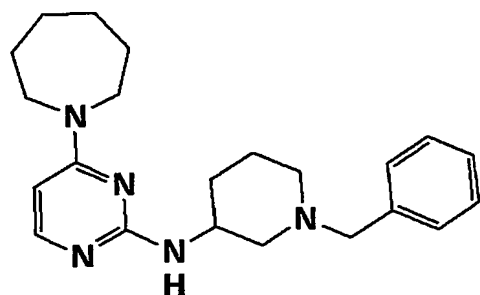
HPLC条件: B。

実施例7 (19)

2- (1-ベンジルピペリジン-3-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0672】

【化213】



【0673】

HPLC保持時間 (分) : 4.13;

MS (m/z) : 731 (2M + H)<sup>+</sup>, 366 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

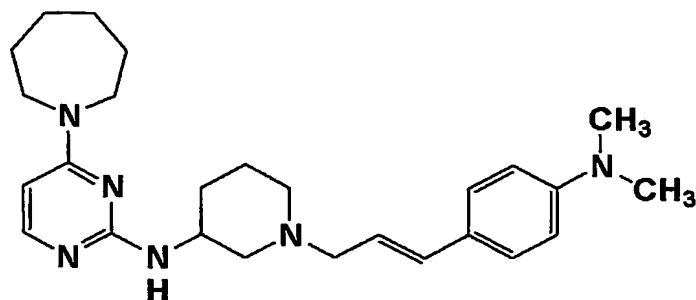
実施例7 (20)

2- [1- [(2E)-3-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-プロペニル]

] ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0674】

【化214】



【0675】

HPLC保持時間(分): 4.36;

MS (m/z): 869 (2M + H)<sup>+</sup>, 435 (M + H)<sup>+</sup>, 160;

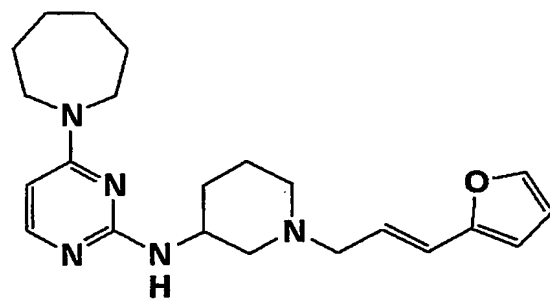
HPLC条件: B。

実施例7(21)

2-[1-[ (2E)-3-(2-フリル)-2-プロペニル] ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0676】

【化215】



【0677】

HPLC保持時間(分): 4.03;

MS (m/z): 763 (2M + H)<sup>+</sup>, 382 (M + H)<sup>+</sup>;

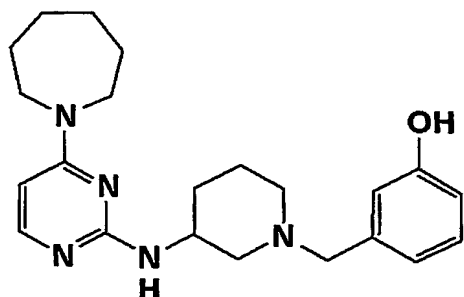
HPLC条件: B。

実施例7(22)

2-[1-(3-ヒドロキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0678】

【化216】



【0679】

HPLC保持時間(分): 3.43;

MS(m/z): 763 (2M + H)<sup>+</sup>, 382 (M + H)<sup>+</sup>;

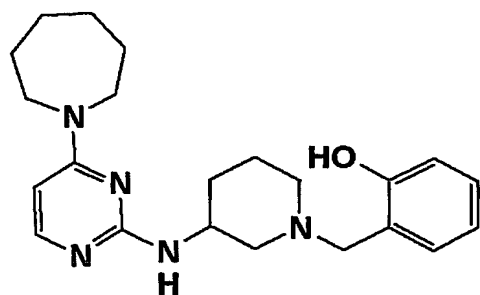
HPLC条件: B。

実施例7(23)

2-[1-(2-ヒドロキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0680】

【化217】



【0681】

HPLC保持時間(分): 4.11;

MS(m/z): 763 (2M + H)<sup>+</sup>, 382 (M + H)<sup>+</sup>;

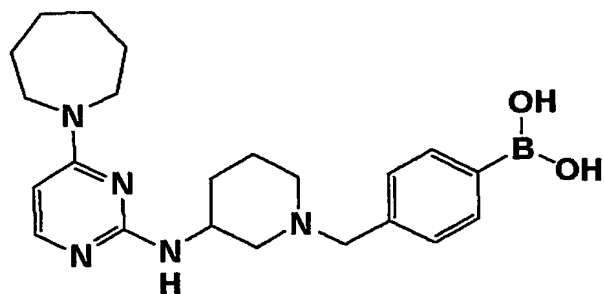
HPLC条件: B。

実施例7(24)

2-[1-(4-ボロノベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0682】

【化218】



【0683】

HPLC保持時間(分): 3.09;

MS(m/z): 410 (M + H)<sup>+</sup>;

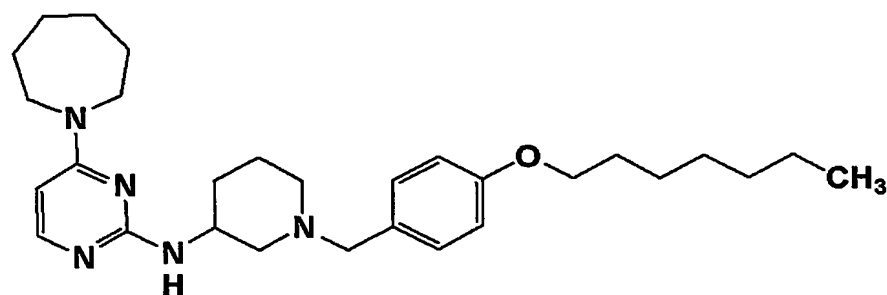
HPLC条件: B。

実施例7(25)

2-[1-(4-ヘプチルオキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-  
-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0684】

【化219】



【0685】

HPLC保持時間(分): 3.70;

MS(m/z): 959 (2M + H)<sup>+</sup>, 480 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: A。

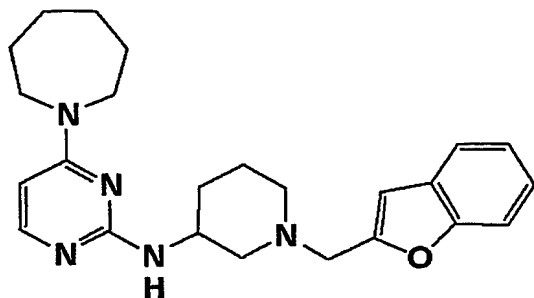
実施例7(26)

2-[1-(ベンゾ[b]フラン-2-イルメチル) ピペリジン-3-イルアミ

ノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0686】

【化220】



【0687】

HPLC保持時間 (分) : 4.14 ;

MS (m/z) : 811 (2M + H)<sup>+</sup>, 406 (M + H)<sup>+</sup> ;

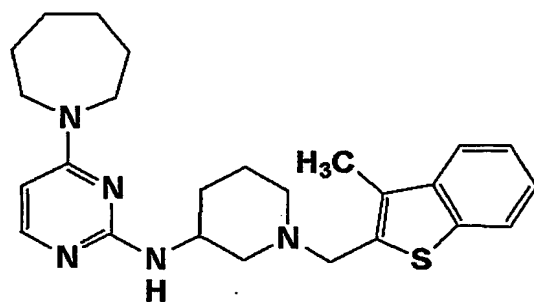
HPLC条件 : B。

実施例 7 (27)

2 - [1 - (3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメチル) ピペリジン  
- 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0688】

【化221】



【0689】

HPLC保持時間 (分) : 4.56 ;

MS (m/z) : 871 (2M + H)<sup>+</sup>, 436 (M + H)<sup>+</sup> ;

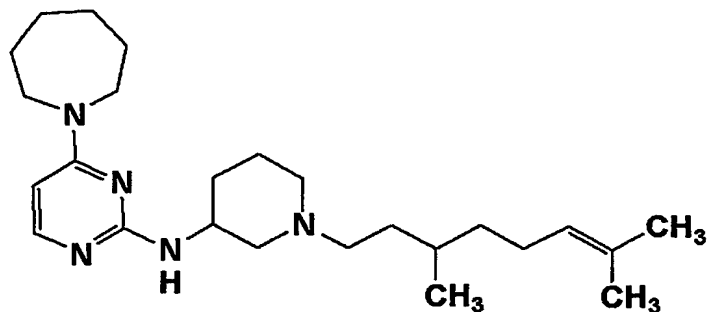
HPLC条件 : B。

実施例 7 (28)

2-[1-(3,7-ジメチルオクタ-6-エニル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0690】

【化222】



【0691】

HPLC保持時間(分): 3.48;

MS(m/z): 827 (2M + H)<sup>+</sup>, 414 (M + H)<sup>+</sup>, 207.5;

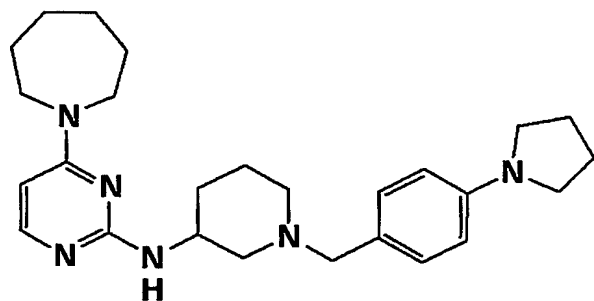
HPLC条件: A。

実施例7(29)

2-[1-(4-ピロリジノベンジル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0692】

【化223】



【0693】

HPLC保持時間(分): 4.56;

MS(m/z): 869 (2M + H)<sup>+</sup>, 435 (M + H)<sup>+</sup>, 160;

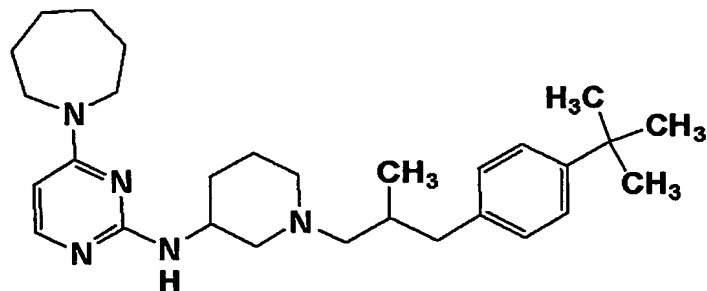
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (30)

2-[1-[3-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチルプロピル]ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0694】

【化224】



【0695】

HPLC保持時間(分): 3.58;

MS(m/z): 927 (2M + H)<sup>+</sup>, 464 (M + H)<sup>+</sup>, 232.5;

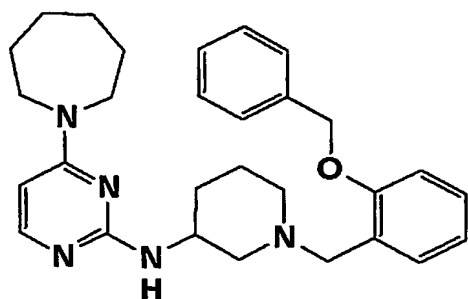
HPLC条件: A。

## 実施例 7 (31)

2-[1-(2-ベンジルオキシベンジル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0696】

【化225】



【0697】

HPLC保持時間(分): 4.48;

MS(m/z): 943 (2M + H)<sup>+</sup>, 472 (M + H)<sup>+</sup>;

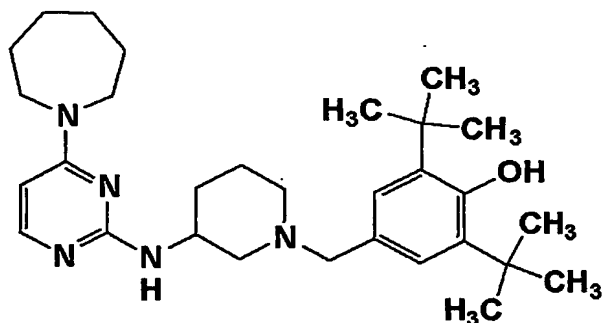
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (32)

2-[1-[3,5-ジ-(*t*-ブチル)-4-ヒドロキシベンジル]ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0698】

【化226】



【0699】

HPLC保持時間(分): 4.76;

MS (*m/z*): 987 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 494 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

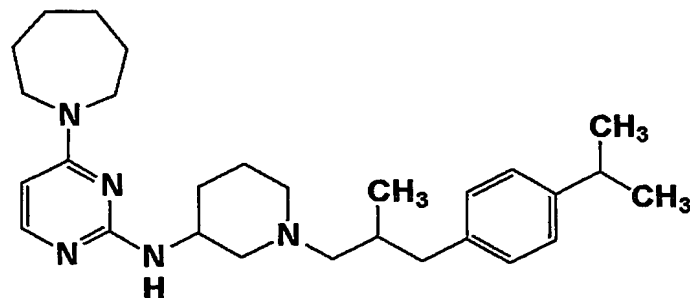
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (33)

2-[1-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチルプロピル]ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0700】

【化227】



【0701】

HPLC保持時間(分): 5.06;

MS (*m/z*): 899 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 450 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;



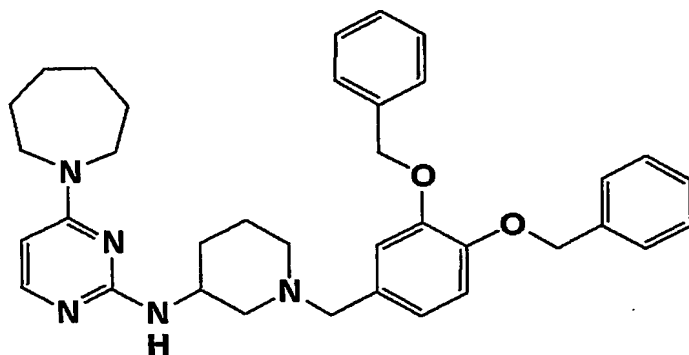
HPLC条件: B。

実施例 7 (34)

2-[1-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)ベンジル]ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0702】

【化228】



【0703】

HPLC保持時間(分): 4.52;

MS(m/z): 578 (M + H)<sup>+</sup>;

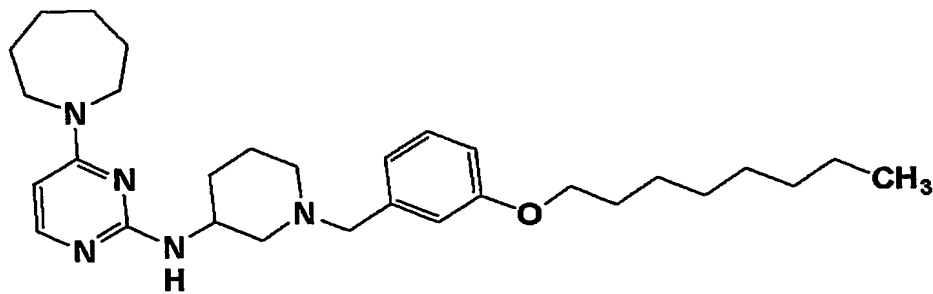
HPLC条件: B。

実施例 7 (35)

2-[1-(3-オクチルオキシベンジル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0704】

【化229】



【0705】

HPLC保持時間(分): 3.81;

MS(m/z): 987 (2M + H)<sup>+</sup>, 494 (M + H)<sup>+</sup>, 276, 219;

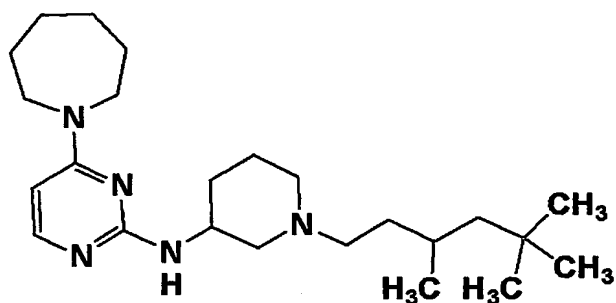
HPLC条件: A。

実施例 7 (36)

2-[1-(3, 5, 5-トリメチルヘキシル) ピペリジン-3-イルアミノ]  
-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0706】

【化230】



【0707】

HPLC保持時間 (分): 3.43;

MS (m/z): 803 (2M + H)<sup>+</sup>, 402 (M + H)<sup>+</sup>, 201.5;

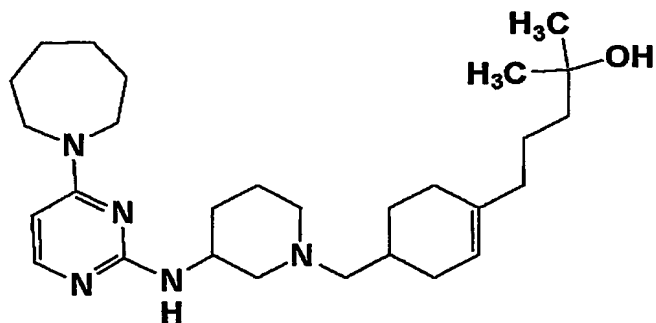
HPLC条件: A。

実施例 7 (37)

2-[1-[5-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロベンゼン-2-イルメチル] ピペリジン-3-イルアミノ]-4-  
(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0708】

【化231】



【0709】

HPLC 保持時間 (分) : 4.42 ;

MS ( $m/z$ ) : 939 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 470 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

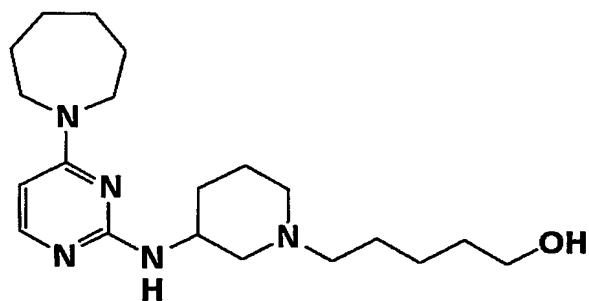
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (38)

2 - [1 - (5 - ヒドロキシペンチル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0710】

【化232】



【0711】

HPLC 保持時間 (分) : 3.50 ;

MS ( $m/z$ ) : 362 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

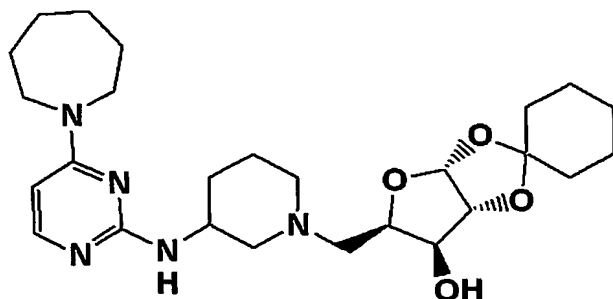
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (39)

2 - [1 - [(1R, 2S, 3R, 5R) - 2 - ヒドロキシ - 4, 6, 8 - トリオキサスピロビシクロ [3.3.0] オクタン - 7, 1' - シクロヘキサン - 3 - イルメチル] ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0712】

## 【化233】



## 【0713】

HPLC保持時間(分): 3.81;

MS(m/z): 975 (2M + H)<sup>+</sup>, 488 (M + H)<sup>+</sup>, 290;

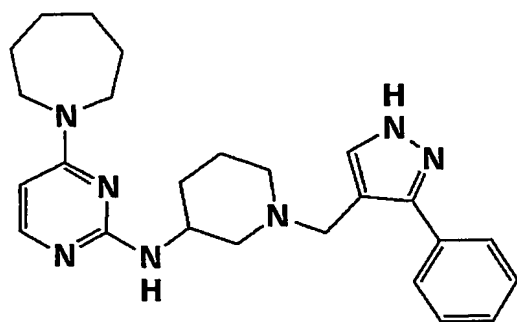
HPLC条件: B。

実施例7(40)

2-[1-(3-フェニルピラゾール-4-イルメチル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

## 【0714】

## 【化234】



## 【0715】

HPLC保持時間(分): 3.76;

MS(m/z): 863 (2M + H)<sup>+</sup>, 432 (M + H)<sup>+</sup>, 290;

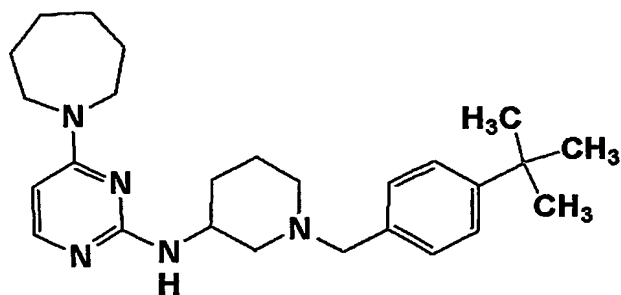
HPLC条件: B。

実施例7(41)

2-[1-(4-t-ブチルベンジル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0716】

【化235】



【0717】

HPLC保持時間(分): 4.68;

MS (m/z): 843 (2M + H)<sup>+</sup>, 422 (M + H)<sup>+</sup>;

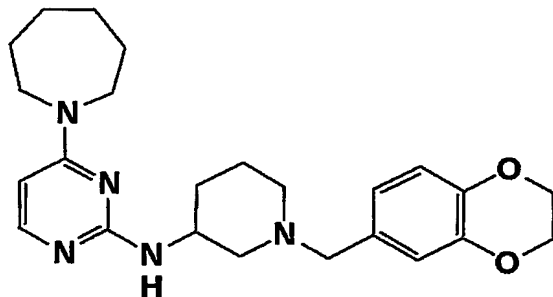
HPLC条件: B。

実施例7(42)

2-[1-(ベンゾ-1,4-ジオキサン-6-イルメチル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0718】

【化236】



【0719】

HPLC保持時間(分): 3.98;

MS (m/z): 847 (2M + H)<sup>+</sup>, 424 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

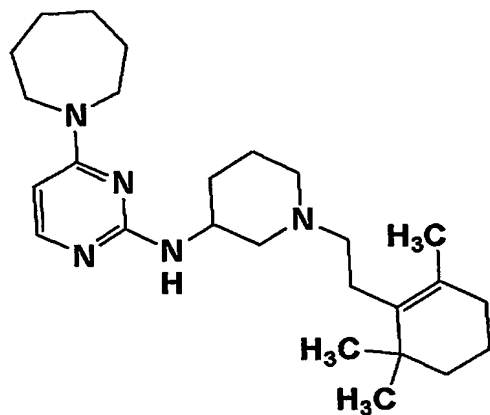
実施例7(43)

2-[1-[2-(1,1,5-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゼン-6-イル)エチル]ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロ

アゼピン-1-イル) ピリミジン

【0720】

【化237】



【0721】

HPLC保持時間(分): 3.48;

MS (m/z): 851 (2M + H)<sup>+</sup>, 426 (M + H)<sup>+</sup>;

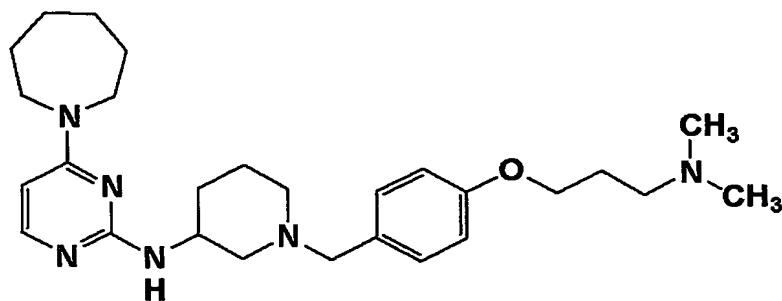
HPLC条件: A。

実施例7(44)

2-[1-[4-(3-ジメチルアミノプロピルオキシ)ベンジル]ピペリジン  
-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0722】

【化238】



【0723】

HPLC保持時間(分): 4.17;

MS (m/z): 933 (2M + H)<sup>+</sup>, 467 (M + H)<sup>+</sup>;

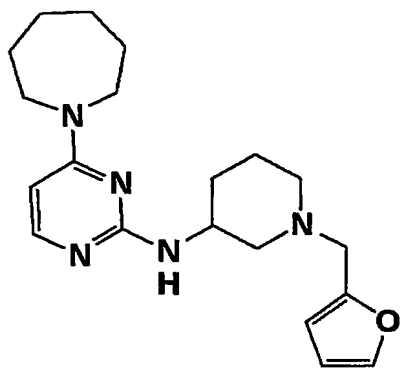
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (45)

2-[1-(2-フリルメチル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0724】

【化239】



【0725】

HPLC 保持時間 (分) : 3.82 ;

MS (m/z) : 711 (2M + H)<sup>+</sup>, 356 (M + H)<sup>+</sup> ;

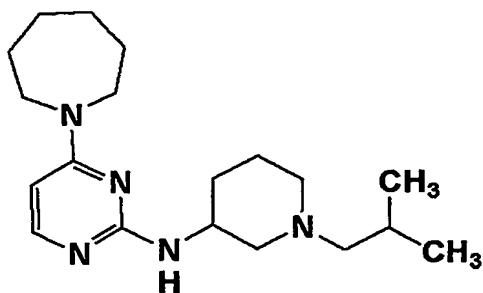
HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (46)

2-(1-イソブチルピペリジン-3-イルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0726】

【化240】



【0727】

HPLC 保持時間 (分) : 4.29 ;

MS (m/z) : 663 (2M + H)<sup>+</sup>, 332 (M + H)<sup>+</sup> ;

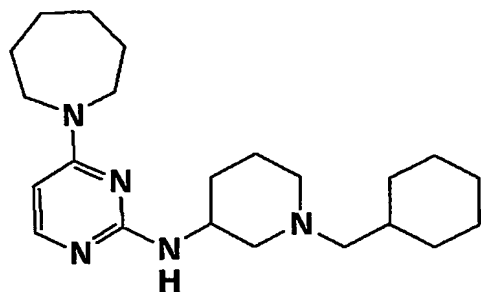
HPLC条件: B。

実施例 7 (47)

2- (1-シクロヘキシルメチルピペリジン-3-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0728】

【化241】



【0729】

HPLC保持時間 (分) : 4.86 ;

MS (m/z) : 743 (2M + H)<sup>+</sup>, 372 (M + H)<sup>+</sup> ;

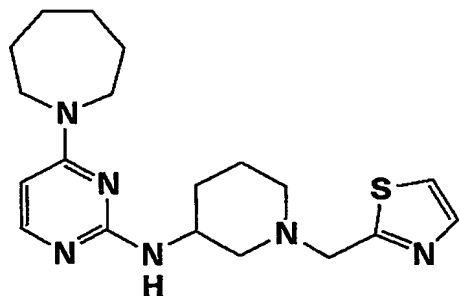
HPLC条件: B。

実施例 7 (48)

2- [1- (2-チアゾリルメチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0730】

【化242】



【0731】

HPLC保持時間 (分) : 3.65 ;

MS (m/z) : 745 (2M + H)<sup>+</sup>, 373 (M + H)<sup>+</sup> ;



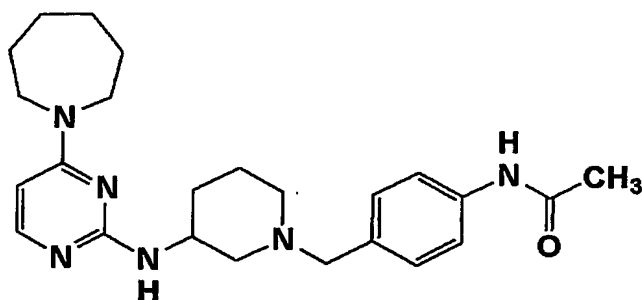
HPLC条件: B。

実施例 7 (49)

2-[1-(4-アセチルアミノベンジル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0732】

【化243】



【0733】

HPLC保持時間 (分): 3.56;

MS (m/z): 845 (2M + H)<sup>+</sup>, 423 (M + H)<sup>+</sup>;

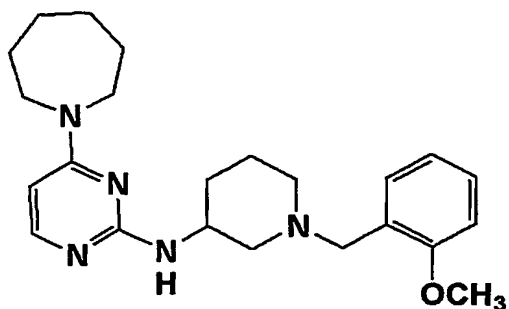
HPLC条件: B。

実施例 7 (50)

2-[1-(2-メトキシベンジル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0734】

【化244】



【0735】

HPLC保持時間 (分): 4.13;

MS ( $m/z$ ): 791 ( $2M + H$ ), 396 ( $M + H$ );

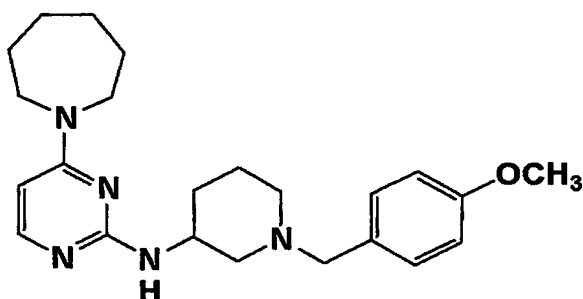
HPLC 条件: B。

実施例 7 (51)

2-[1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0736】

【化245】



【0737】

HPLC 保持時間 (分): 4.06;

MS ( $m/z$ ): 791 ( $2M + H$ ), 396 ( $M + H$ );

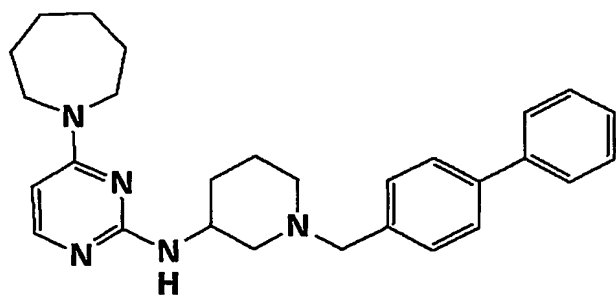
HPLC 条件: B。

実施例 7 (52)

2-[1-(4-フェニルベンジル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0738】

【化246】



【0739】

HPLC 保持時間 (分): 4.55;

MS ( $m/z$ ): 883 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 442 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

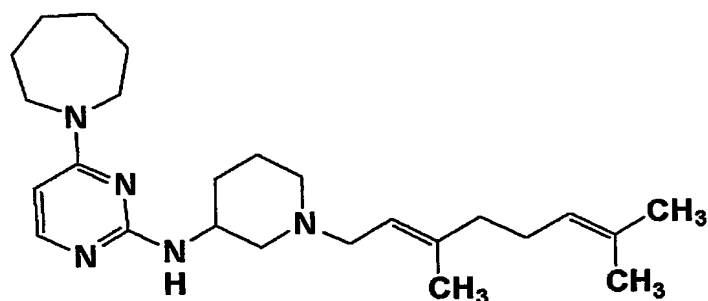
HPLC 条件: B。

実施例 7 (53)

2 - [1 - [(2E) - 3, 7 - ジメチルオクタ - 2, 6 - ジエニル] ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0740】

【化247】



【0741】

HPLC 保持時間 (分): 4.95;

MS ( $m/z$ ): 823 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 412 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

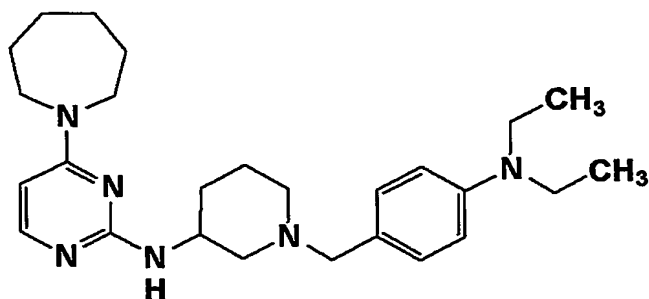
HPLC 条件: B。

実施例 7 (54)

2 - [1 - (4 - ジエチルアミノベンジル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0742】

【化248】



【0743】

HPLC 保持時間 (分) : 4.55 ;

MS (m/z) : 873 (2M + H)<sup>+</sup>, 437 (M + H)<sup>+</sup>, 162 ;

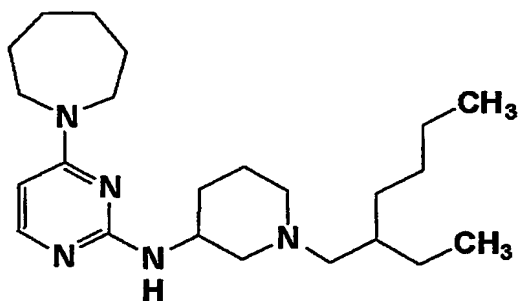
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (55)

2- [1- (2-エチルヘキシル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0744】

【化249】



【0745】

HPLC 保持時間 (分) : 3.36 ;

MS (m/z) : 775 (2M + H)<sup>+</sup>, 388 (M + H)<sup>+</sup>, 276, 194 ;

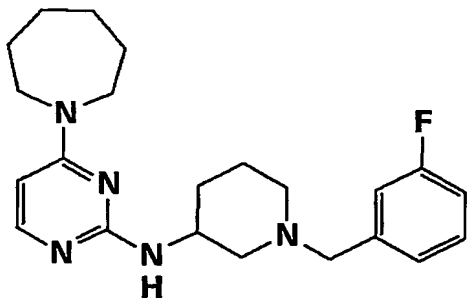
HPLC 条件 : A。

実施例 7 (56)

2- [1- (3-フルオロベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パ  
ーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0746】

【化250】



## 【0747】

HPLC 保持時間 (分) : 4.18 ;

MS ( $m/z$ ) : 767 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 384 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

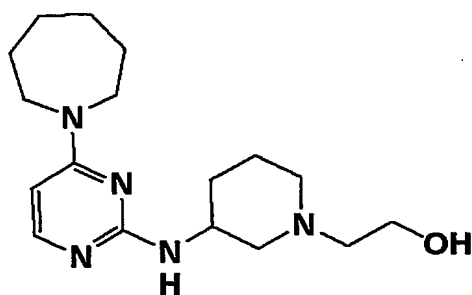
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (57)

2- [1- (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

## 【0748】

## 【化251】



## 【0749】

HPLC 保持時間 (分) : 3.29 ;

MS ( $m/z$ ) : 320 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

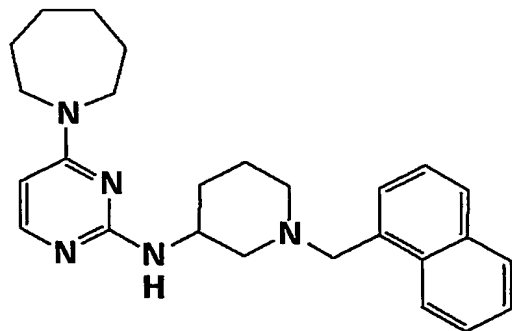
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (58)

2- [1- (1-ナフチルメチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

## 【0750】

## 【化252】



## 【0751】

HPLC 保持時間 (分) : 4.54 ;

MS ( $m/z$ ) : 831 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 416 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

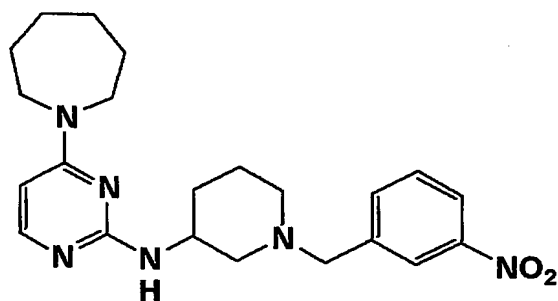
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (59)

2- [1- (3-ニトロベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

## 【0752】

## 【化253】



## 【0753】

HPLC 保持時間 (分) : 4.08 ;

MS ( $m/z$ ) : 821 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 411 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

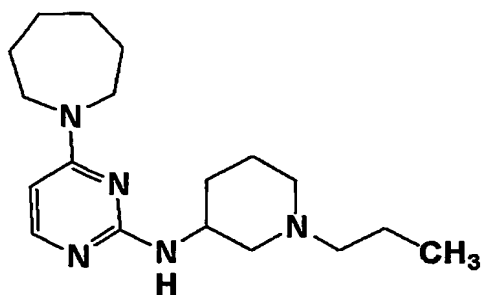
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (60)

2- (1-プロピルピペリジン-3-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

## 【0754】

## 【化254】



## 【0755】

HPLC 保持時間 (分) : 4.01 ;

MS (m/z) : 635 (2M + H)<sup>+</sup>, 318 (M + H)<sup>+</sup> ;

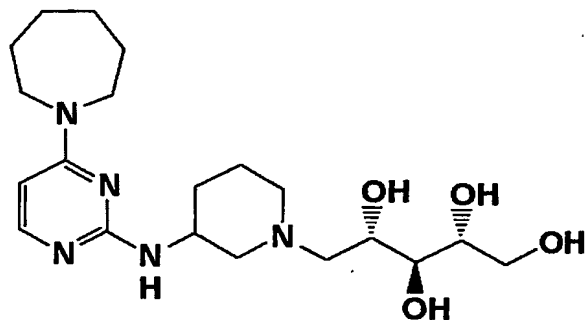
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (61)

2- [1- [(2S, 3S, 4R) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシペンチル] ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

## 【0756】

## 【化255】



## 【0757】

HPLC 保持時間 (分) : 3.11 ;

MS (m/z) : 819 (2M + H)<sup>+</sup>, 410 (M + H)<sup>+</sup> ;

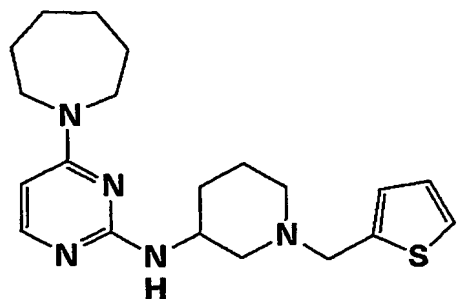
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (62)

2- [1- (2-チエノメチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

## 【0758】

【化 256】



【0759】

HPLC 保持時間 (分) : 4.05 ;

MS ( $m/z$ ) : 743 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 372 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

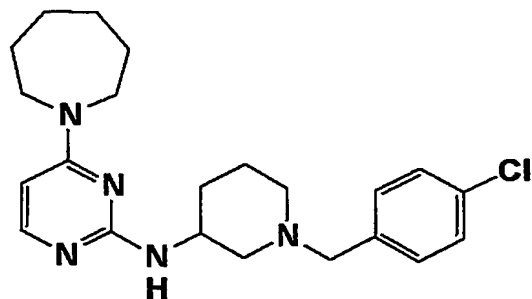
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (63)

2- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0760】

【化 257】



【0761】

HPLC 保持時間 (分) : 4.35 ;

MS ( $m/z$ ) : 801 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 400 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

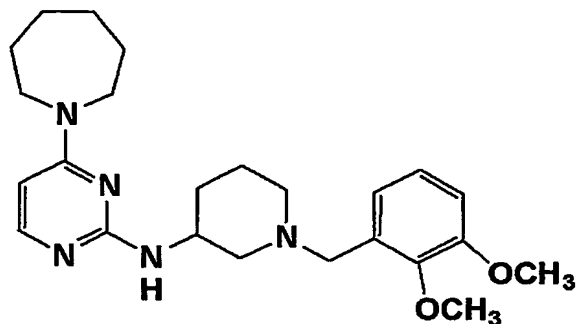
実施例 7 (64)

2- [1- (2, 3-ジメトキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4-  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン



【0762】

【化258】



【0763】

HPLC保持時間(分): 4.08;

MS(m/z): 426 (M + H)<sup>+</sup>;

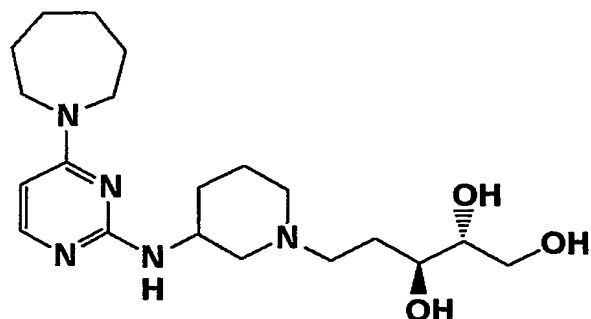
HPLC条件: B。

実施例7(65)

2-[1-[(3S, 4R)-3, 4, 5-トリヒドロキシペンチル]ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0764】

【化259】



【0765】

HPLC保持時間(分): 3.18;

MS(m/z): 787 (2M + H)<sup>+</sup>, 394 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

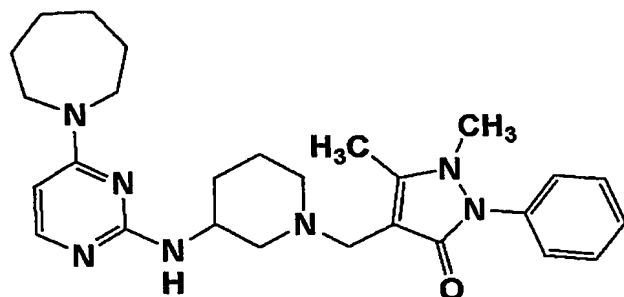
実施例7(66)

2-[1-(1, 5-ジメチル-2-フェニル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ

—1H-ピラゾール-4-イルメチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0766】

【化260】



【0767】

HPLC保持時間 (分) : 3.52;

MS ( $m/z$ ) : 951 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 476 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

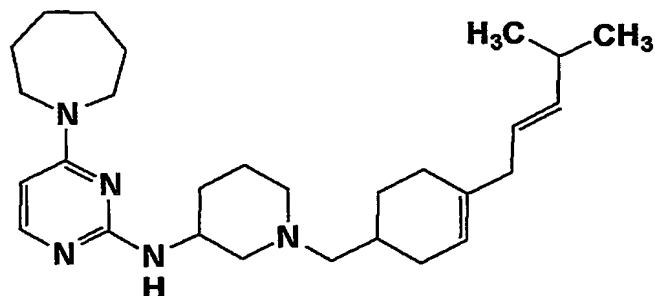
HPLC条件: B。

実施例 7 (67)

2- [1- [5- (4-メチルペンター-2-エニル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゼン-2-イルメチル] ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0768】

【化261】



【0769】

HPLC保持時間 (分) : 3.57;

MS ( $m/z$ ) : 903 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 452 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 276;

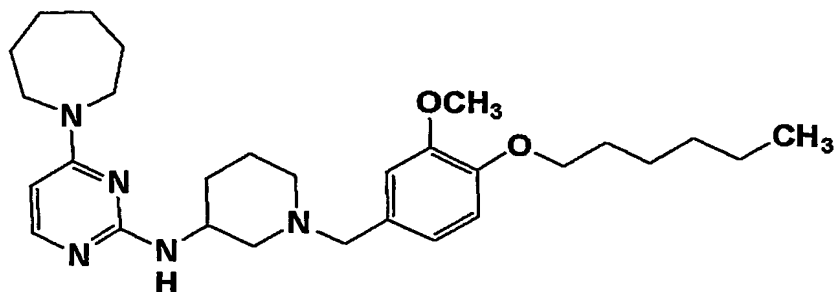
HPLC条件: A。

実施例 7 (68)

2-[1-(4-ヘキシルオキシ-3-メトキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0770】

【化262】



【0771】

HPLC保持時間 (分) : 4.76 ;

MS (m/z) : 991 (2M + H)<sup>+</sup>, 496 (M + H)<sup>+</sup> ;

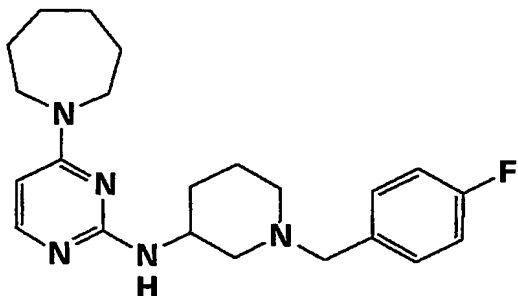
HPLC条件: B。

実施例 7 (69)

2-[1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0772】

【化263】



【0773】

HPLC保持時間 (分) : 4.16 ;

MS (m/z) : 767 (2M + H)<sup>+</sup>, 384 (M + H)<sup>+</sup> ;

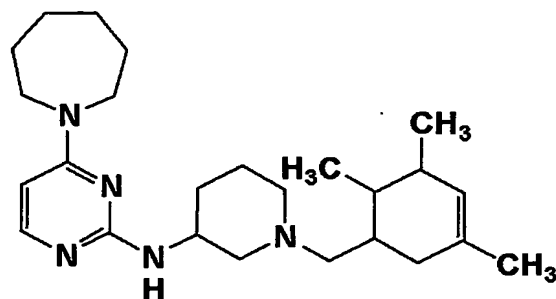
HPLC条件: B。

実施例 7 (70)

2-[1-(1, 2, 5-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゼン-3-イルメチル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0774】

【化264】



【0775】

HPLC保持時間 (分) : 5.11 ;

MS (m/z) : 823 (2M + H)<sup>+</sup>, 412 (M + H)<sup>+</sup> ;

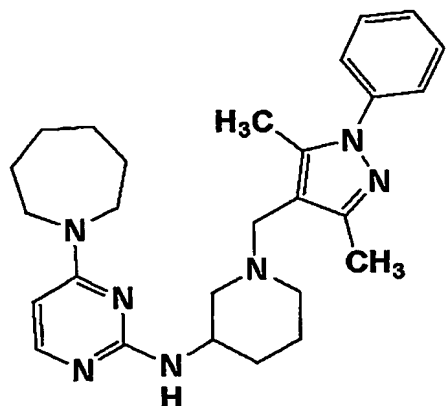
HPLC条件: B。

実施例 7 (71)

2-[1-(3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0776】

【化265】



【0777】

HPLC保持時間(分): 4.04;

MS ( $m/z$ ): 919 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 460 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

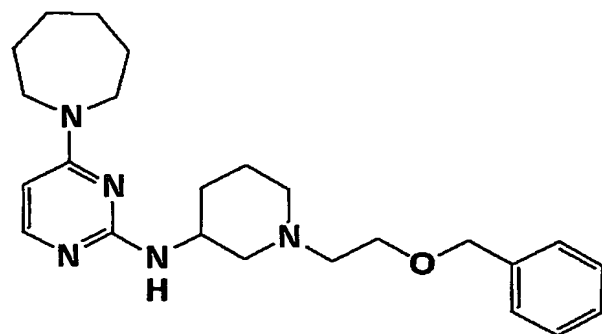
HPLC条件: B。

実施例7(72)

2-[1-(2-ベンジルオキシエチル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(  
 パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0778】

【化266】



【0779】

HPLC保持時間(分): 4.06;

MS ( $m/z$ ): 410 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

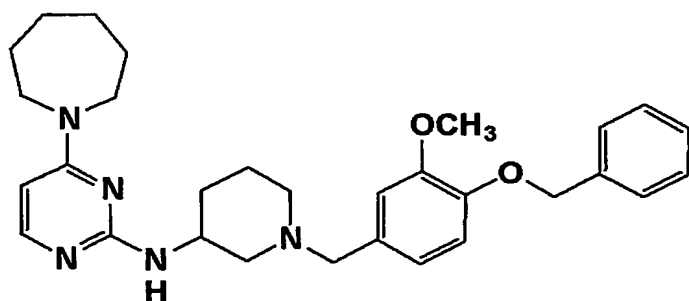
実施例7(73)

2-[1-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル)ピペリジン-3-イ

ルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0780】

【化267】



【0781】

HPLC 保持時間 (分) : 4.29 ;

MS (m/z) : 502 (M + H)<sup>+</sup> ;

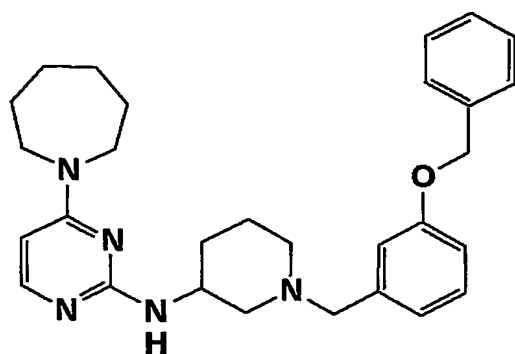
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (74)

2 - [1 - (3 - ベンジルオキシベンジル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 -  
- (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0782】

【化268】



【0783】

HPLC 保持時間 (分) : 4.45 ;

MS (m/z) : 943 (2M + H)<sup>+</sup>, 472 (M + H)<sup>+</sup> ;

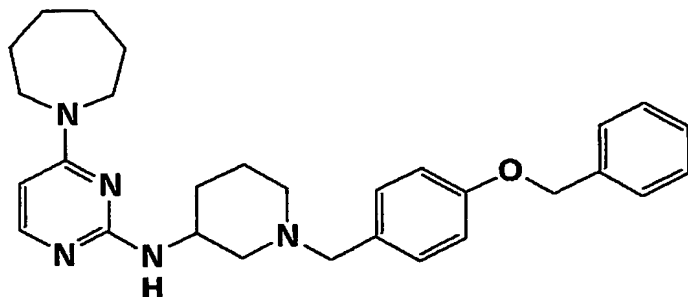
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (75)

2-[1-(4-ベンジルオキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0784】

【化269】



【0785】

HPLC保持時間(分): 4.44;

MS ( $m/z$ ): 943 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 472 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

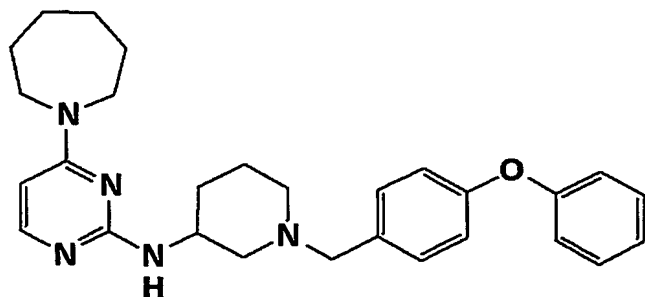
HPLC条件: B。

実施例 7 (76)

2-[1-(4-フェノキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0786】

【化270】



【0787】

HPLC保持時間(分): 4.51;

MS ( $m/z$ ): 915 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 458 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

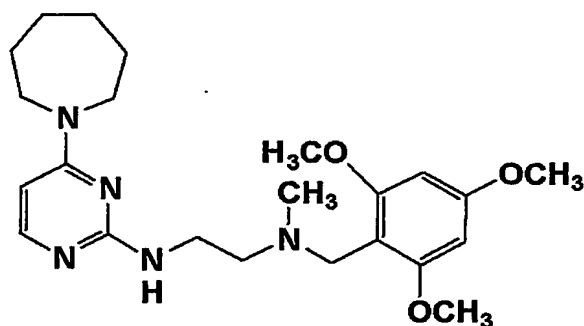
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (77)

2-[2-[N-メチル-N-(2,4,6-トリメトキシベンジル)アミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0788】

【化271】



【0789】

HPLC 保持時間 (分) : 4.16 ;

MS (m/z) : 430 (M + H)<sup>+</sup>, 416 ;

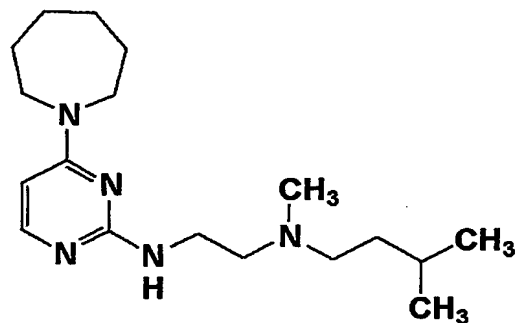
HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (78)

2-[2-[N-メチル-N-(3-メチルブチル)アミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0790】

【化272】



【0791】

HPLC 保持時間 (分) : 4.26 ;

MS (m/z) : 320 (M + H)<sup>+</sup> ;



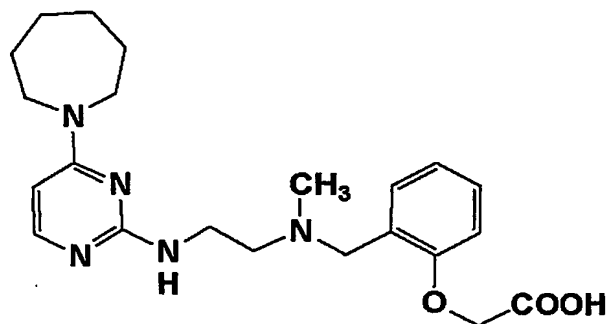
HPLC条件: B。

実施例 7 (79)

2-[2-[N-(2-カルボキシメチルオキシベンジル)-N-メチルアミノ]  
]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0792】

【化273】



【0793】

HPLC保持時間(分): 2.97;

MS(m/z): 827 (2M + H)<sup>+</sup>, 414 (M + H)<sup>+</sup>;

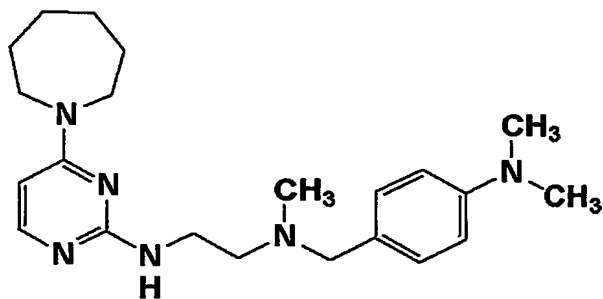
HPLC条件: B。

実施例 7 (80)

2-[2-[N-(4-ジメチルアミノベンジル)-N-メチルアミノ]エチル  
アミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0794】

【化274】



【0795】

HPLC保持時間(分): 4.11;

MS ( $m/z$ ): 383 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 134;

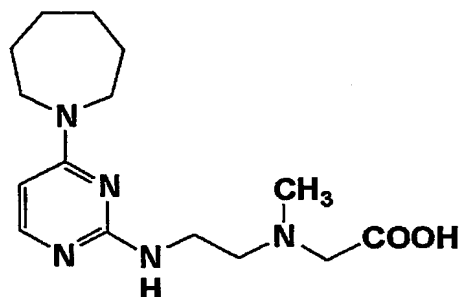
HPLC 条件: B。

実施例 7 (81)

2-[2-(N-カルボキシメチル-N-メチルアミノ)エチルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0796】

【化275】



【0797】

HPLC 保持時間 (分): 2.77;

MS ( $m/z$ ): 615 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 308 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

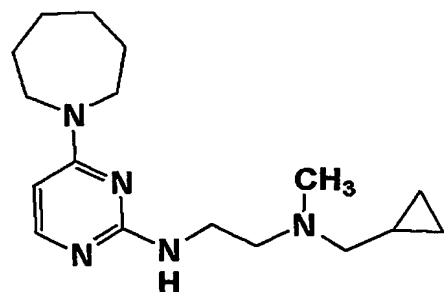
HPLC 条件: B。

実施例 7 (82)

2-[2-(N-シクロプロピルメチル-N-メチルアミノ)エチルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0798】

【化276】



【0799】

HPLC 保持時間 (分): 3.88;

MS (m/z) : 304 (M + H)<sup>+</sup> ;

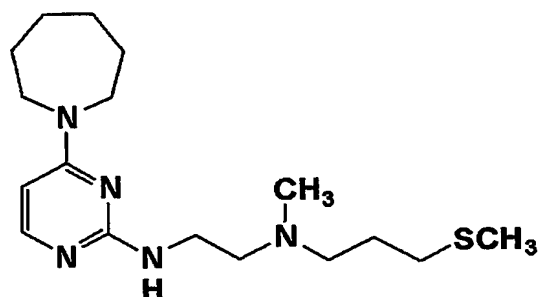
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (83)

2- [2- [N-メチル-N-(3-メチルチオプロピル) アミノ] エチルアミノ] -4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0800】

【化277】



【0801】

HPLC 保持時間 (分) ; 3.86 ;

MS (m/z) : 338 (M + H)<sup>+</sup> ;

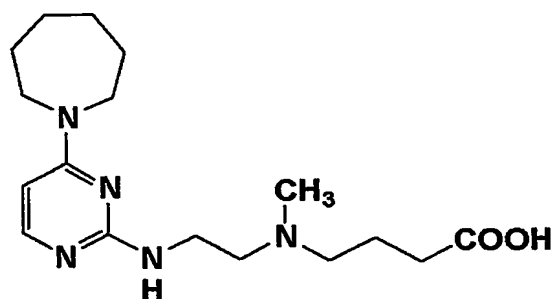
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (84)

2- [2- [N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチルアミノ] エチルアミノ] -4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0802】

【化278】



【0803】

HPLC 保持時間 (分) : 2.81 ;

MS ( $m/z$ ) : 671 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 336 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

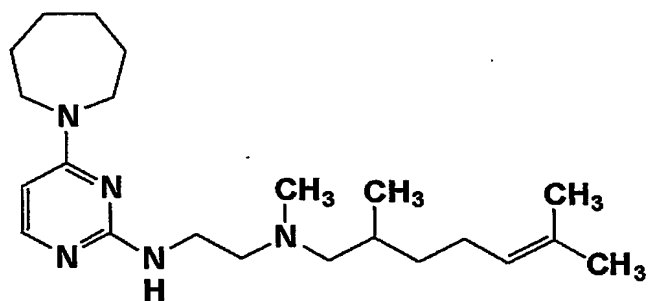
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (85)

2 - [ 2 - [ N - ( 2, 6 - ジメチルヘプター 5 - エニル ) - N - メチルアミノ ]  
] エチルアミノ ] - 4 - ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

【0804】

【化279】



【0805】

HPLC 保持時間 (分) : 4.84 ;

MS ( $m/z$ ) : 374 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

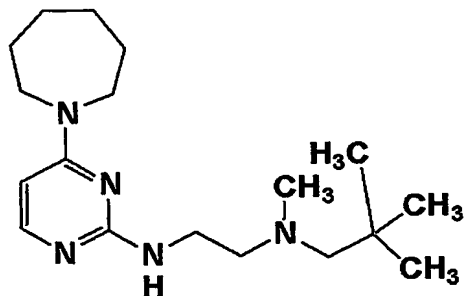
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (86)

2 - [ 2 - [ N - ( 2, 2 - ジメチルプロピル ) - N - メチルアミノ ] エチルア  
ミノ ] - 4 - ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

【0806】

【化280】



## 【0807】

HPLC 保持時間 (分) : 4.41 ;

MS (m/z) : 320 (M + H)<sup>+</sup> ;

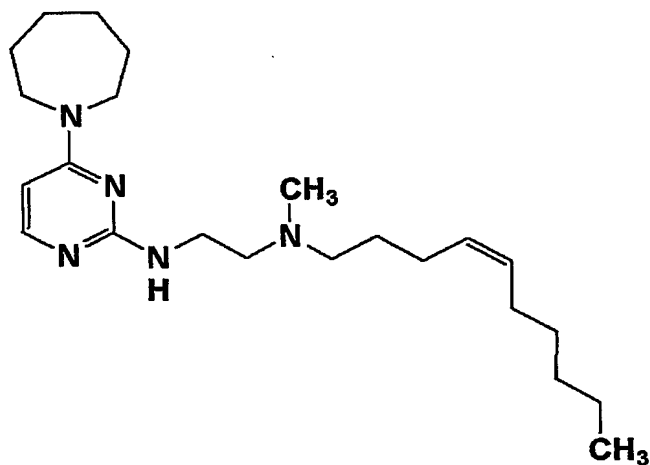
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (87)

2 - [ 2 - [ N - [ ( 4 Z ) - デカ - 4 - エニル ] - N - メチルアミノ ] エチル  
アミノ ] - 4 - ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

## 【0808】

## 【化 281】



## 【0809】

HPLC 保持時間 (分) : 5.13 ;

MS (m/z) : 388 (M + H)<sup>+</sup> ;

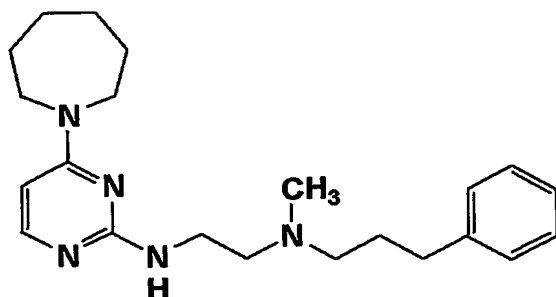
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (88)

2 - [ 2 - [ N - メチル - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノ ] エチルアミノ  
] - 4 - ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

## 【0810】

## 【化 282】



## 【0811】

HPLC 保持時間 (分) : 4.22 ;

MS (m/z) : 368 (M + H)<sup>+</sup> ;

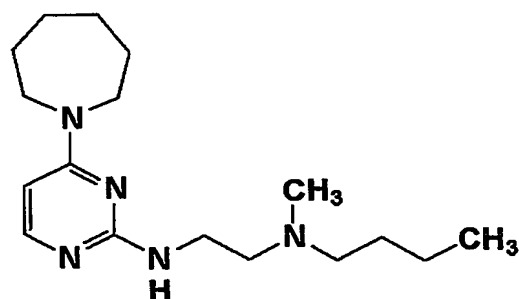
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (89)

2 - [2 - (N-ブチル-N-メチルアミノ) エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

## 【0812】

## 【化 283】



## 【0813】

HPLC 保持時間 (分) : 4.11 ;

MS (m/z) : 306 (M + H)<sup>+</sup> ;

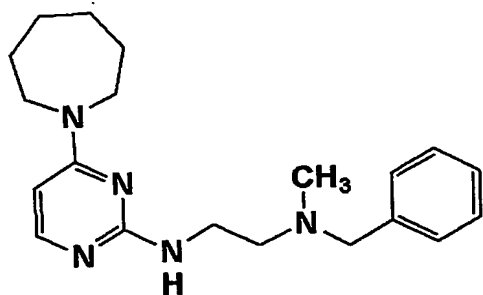
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (90)

2 - [2 - (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0814】

【化284】



【0815】

HPLC保持時間(分): 4.05;

MS ( $m/z$ ): 340 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

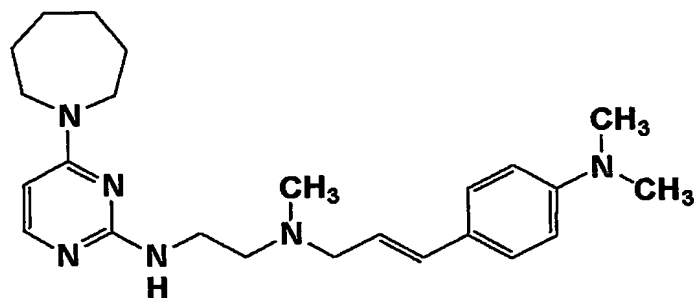
HPLC条件: B。

実施例7(91)

2-[2-[N-[(2E)-3-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-プロペニル]-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0816】

【化285】



【0817】

HPLC保持時間(分): 4.26;

MS ( $m/z$ ): 817 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 409 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

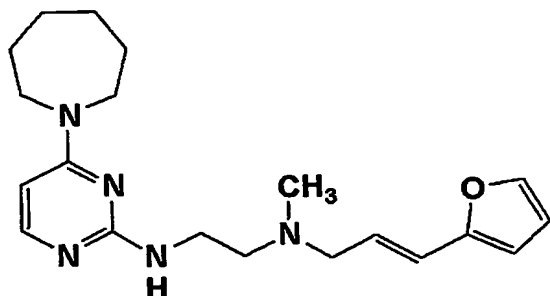
実施例7(92)

2-[2-[N-(3-フリル-2-プロペニル)-N-メチルアミノ]エチル

アミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0818】

【化286】



【0819】

HPLC保持時間(分): 3.95;

MS (m/z): 356 (M + H)<sup>+</sup>;

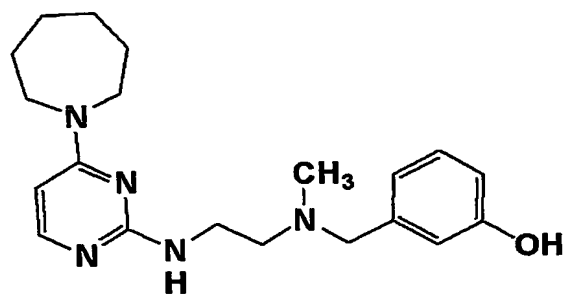
HPLC条件: B。

実施例7(93)

2-[2-[N-(3-ヒドロキシベンジル)-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0820】

【化287】



【0821】

HPLC保持時間(分): 3.44;

MS (m/z): 356 (M + H)<sup>+</sup>, 262;

HPLC条件: B。

実施例7(94)

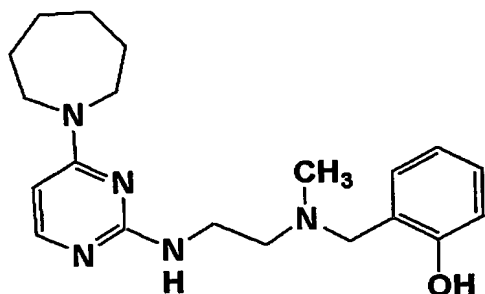
2-[2-[N-(2-ヒドロキシベンジル)-N-メチルアミノ]エチルアミノ]



] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0822】

【化288】



【0823】

HPLC保持時間(分): 3.95;

MS(m/z): 711 (2M + H)<sup>+</sup>, 356 (M + H)<sup>+</sup>;

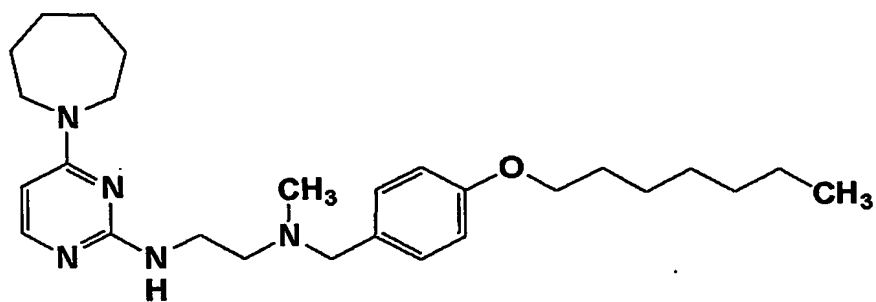
HPLC条件: B。

実施例7(95)

2-[2-[3-N-(4-ヘプチルオキシベンジル)-N-メチルアミノエチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン]

【0824】

【化289】



【0825】

HPLC保持時間(分): 5.11;

MS(m/z): 454 (M + H)<sup>+</sup>;

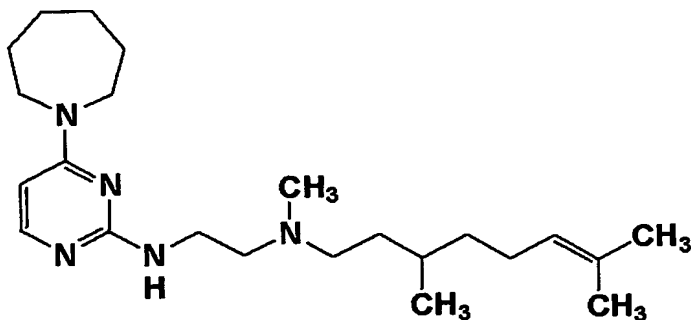
HPLC条件: B。

実施例7(96)

2-[2-[3-N-(3,7-ジメチルオクタ-6-エニル)-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0826】

【化290】



【0827】

HPLC保持時間(分): 4.98;

MS(m/z): 388 (M + H)<sup>+</sup>;

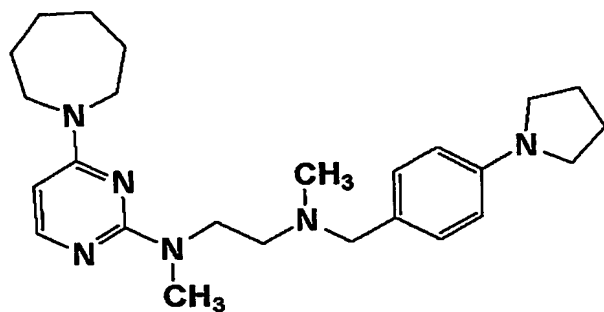
HPLC条件: B。

実施例7(97)

2-[2-[N-メチル-N-(4-ピロリジノベンジル)アミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0828】

【化291】



【0829】

HPLC保持時間(分): 4.46;

MS(m/z): 409 (M + H)<sup>+</sup>, 160;

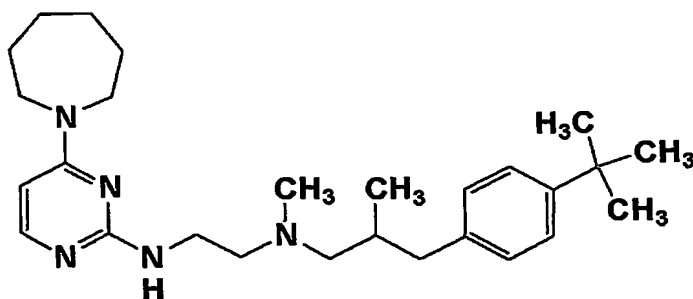
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (98)

2-[2-[N-[3-(4-*t*-ブチルフェニル)-2-メチルプロピル]-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0830】

【化292】



【0831】

HPLC保持時間(分): 4.99;

MS (*m/z*): 438 (*M* + *H*)<sup>+</sup>;

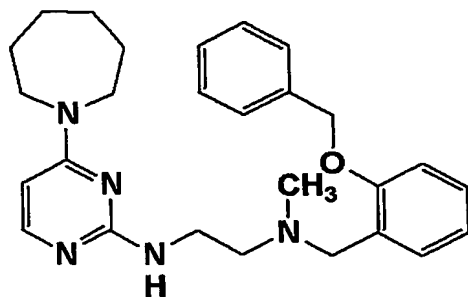
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (99)

2-[2-[N-(2-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0832】

【化293】



【0833】

HPLC保持時間(分): 4.37;

MS (m/z) : 446 (M + H)<sup>+</sup>;

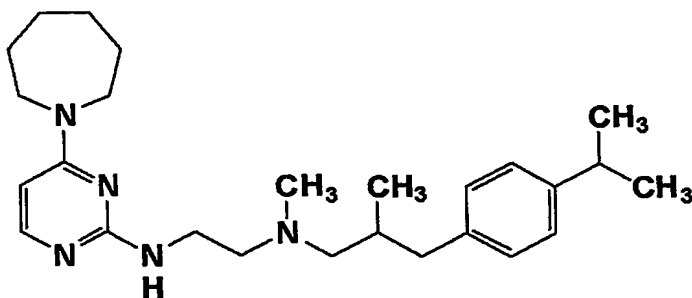
HPLC条件: B。

実施例 7 (100)

2-[2-[N-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチルプロピル]-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0834】

【化294】



【0835】

HPLC保持時間 (分) : 4.89;

MS (m/z) : 424 (M + H)<sup>+</sup>;

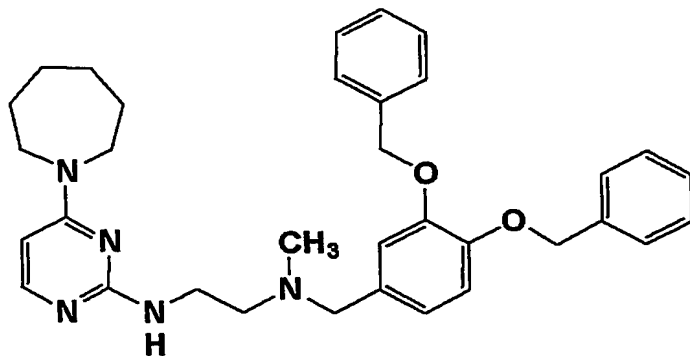
HPLC条件: B。

実施例 7 (101)

2-[2-[N-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)ベンジル]-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0836】

【化295】



## 【0837】

HPLC 保持時間 (分) : 4.10 ;

MS ( $m/z$ ) : 552 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

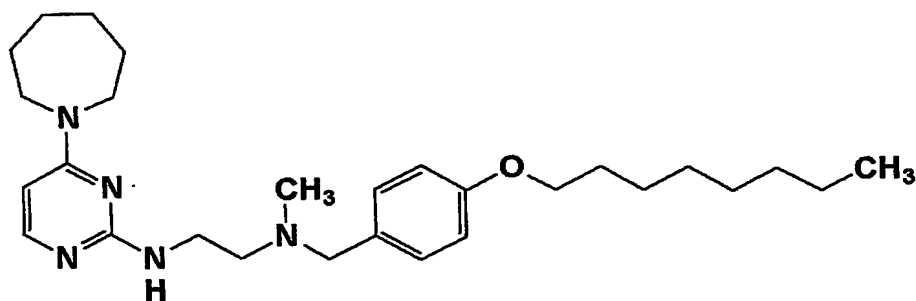
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (102)

2 - [2 - [N - (4 - オクチルオキシベンジル) - N - メチルアミノ] エチル  
アミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

## 【0838】

## 【化 296】



## 【0839】

HPLC 保持時間 (分) : 3.71 ;

MS ( $m/z$ ) : 468 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 219 ;

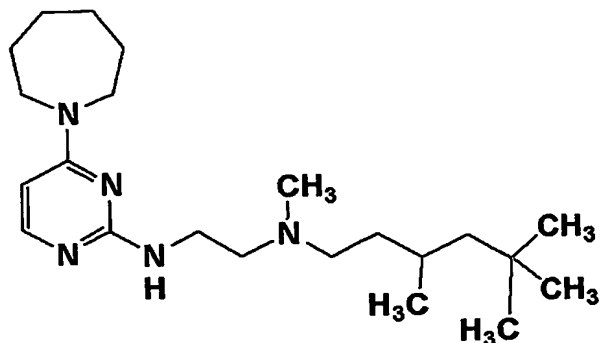
HPLC 条件 : A。

実施例 7 (103)

2 - [2 - [N - メチル - N - (3, 5, 5 - トリメチルヘキシル) アミノ] エ  
チルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

## 【0840】

【化297】



【0841】

HPLC保持時間(分): 4.98;

MS(m/z): 376 (M + H)<sup>+</sup>;

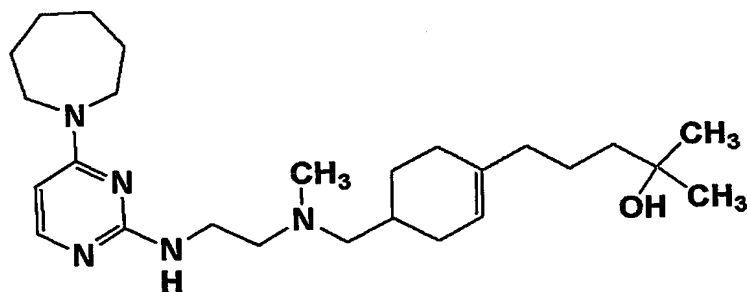
HPLC条件: B。

実施例7(104)

2-[2-[N-[5-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゼン-2-イルメチル]-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0842】

【化298】



【0843】

HPLC保持時間(分): 4.27;

MS(m/z): 444 (M + H)<sup>+</sup>;

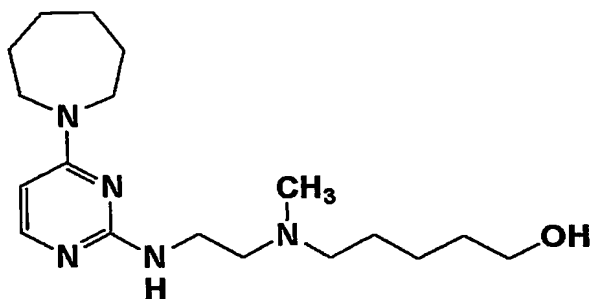
HPLC条件: B。

実施例7(105)

2-[2-[N-(5-ヒドロキシペンチル)-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0844】

【化299】



【0845】

HPLC保持時間(分): 3.43;

MS (m/z): 336 (M + H)<sup>+</sup>;

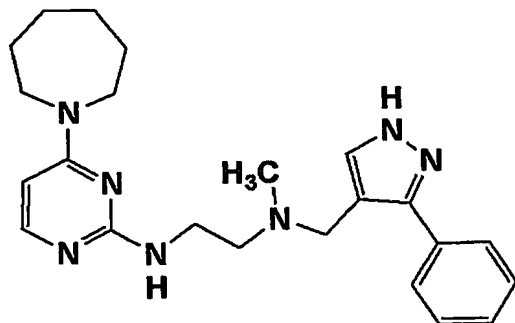
HPLC条件: B。

実施例7(106)

2-[2-[N-メチル-N-(3-フェニルピラゾール-4-イルメチル)アミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0846】

【化300】



【0847】

HPLC保持時間(分): 3.68;

MS (m/z): 811 (2M + H)<sup>+</sup>, 406 (M + H)<sup>+</sup>, 278;

HPLC条件: B。

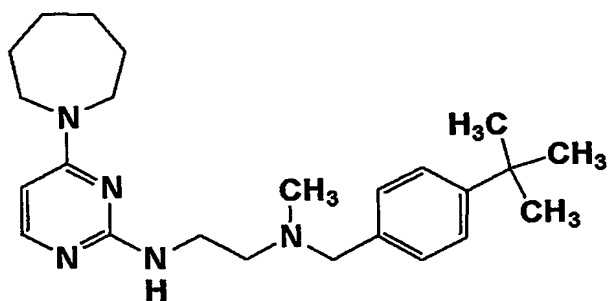
実施例7(107)

2-[2-[N-(4-tert-butylbenzyl)-N-methylamino]ethylamino]-4-(piperidin-1-yl)pyrimidine-5-carboxamide

ノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0848】

【化301】



【0849】

HPLC保持時間 (分) : 4.57;

MS (m/z) : 396 (M + H)<sup>+</sup>;

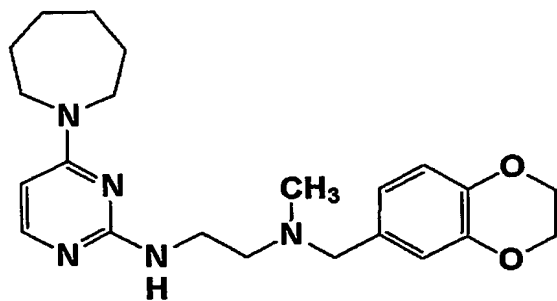
HPLC条件: B。

実施例 7 (108)

2 - [2 - [N - (ベンゾ-1, 4-ジオキサソ-6-イルメチル) - N-メチルアミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0850】

【化302】



【0851】

HPLC保持時間 (分) : 3.91;

MS (m/z) : 795 (2M + H)<sup>+</sup>, 398 (M + H)<sup>+</sup>, 292;

HPLC条件: B。

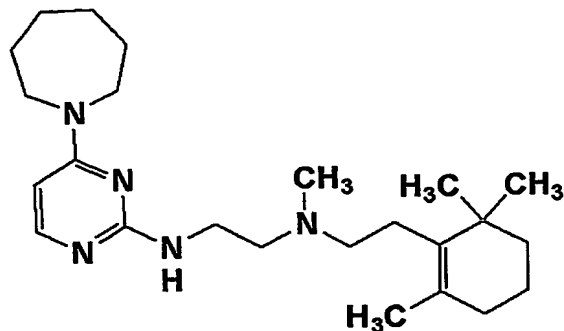
実施例 7 (109)



2-[2-[N-メチル-N-[2-(1,1,5-トリメチル-1,2,3,4,テトラヒドロベンゼン-5-イル)エチル]アミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0852】

【化303】



【0853】

HPLC保持時間(分): 5.03;

MS(m/z): 400 (M + H)<sup>+</sup>, 118;

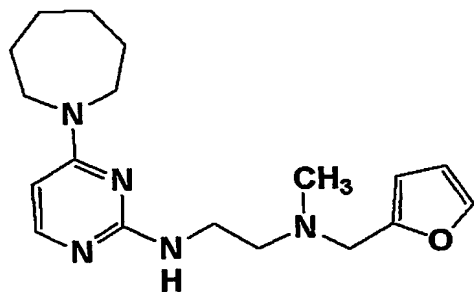
HPLC条件: B。

実施例7(110)

2-[2-[N-(2-フリルメチル)-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0854】

【化304】



【0855】

HPLC保持時間(分): 3.78;

MS(m/z): 330 (M + H)<sup>+</sup>, 250;

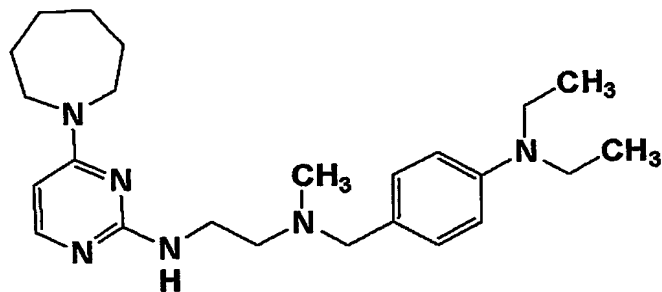
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (111)

2- [2- [N- (4-ジエチルアミノベンジル) -N-メチルアミノ] エチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0856】

【化305】



【0857】

HPLC 保持時間 (分) : 4.45 ;

MS (m/z) : 411 (M + H)<sup>+</sup>, 162 ;

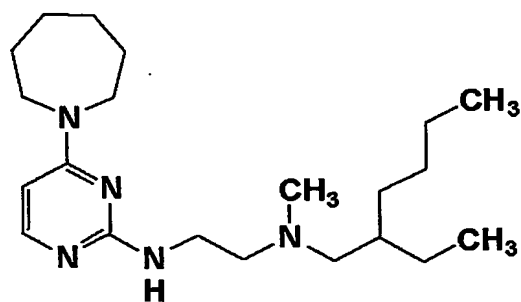
HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (112)

2- [2- [N- (2-エチルヘキシル) -N-メチルアミノ] エチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0858】

【化306】



【0859】

HPLC 保持時間 (分) : 4.94 ;

MS (m/z) : 362 (M + H)<sup>+</sup> ;

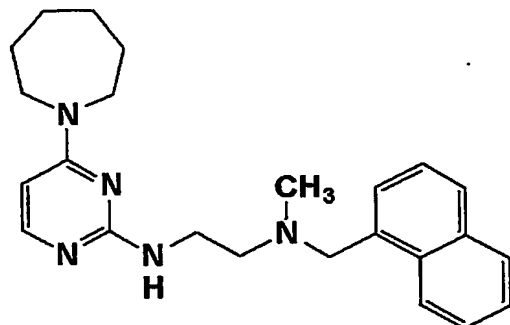
HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (113)

2-[2-[N-メチル-N-(ナフタレン-1-イルメチル)アミノ]エチル  
アミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0860】

【化307】



【0861】

HPLC保持時間(分): 4.36;

MS ( $m/z$ ): 390 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

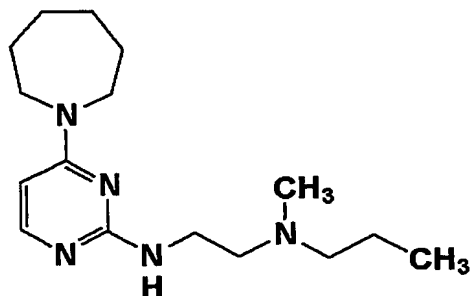
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (114)

2-[2-(N-メチル-N-プロピルアミノ)エチルアミノ]-4-(パーヒ  
ドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0862】

【化308】



【0863】

HPLC保持時間(分): 3.92;

MS ( $m/z$ ): 292 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

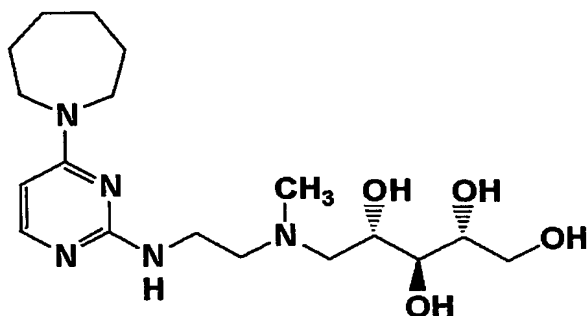
HPLC条件: B。

実施例 7 (115)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[2-[N-メチル-N-[(2S, 3S, 4R)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシペンチル]アミノ]エチルアミノ]ピリミジン

【0864】

【化309】



【0865】

HPLC保持時間(分): 3.08;

MS(m/z): 384 (M + H)<sup>+</sup>;

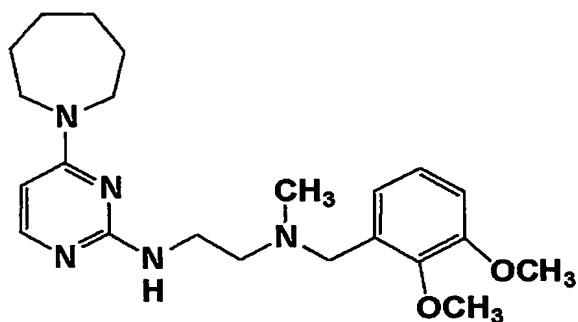
HPLC条件: B。

実施例 7 (116)

2-[2-[N-(2, 3-ジメトキシベンジル)-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0866】

【化310】



【0867】

HPLC 保持時間 (分) : 4.00 ;

MS (m/z) : 400 (M + H)<sup>+</sup>, 118 ;

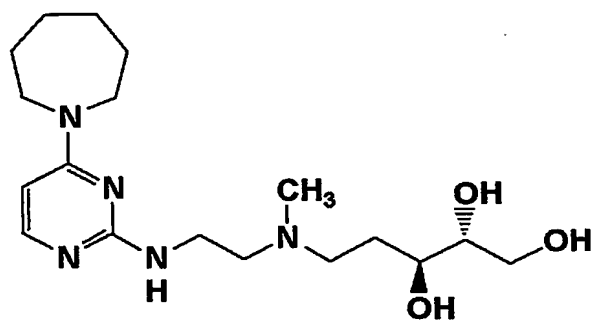
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (117)

2 - [ 2 - [ N - メチル - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ  
ペンチル ] アミノ ] エチルアミノ ] - 4 - ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピ  
リミジン

【0868】

【化311】



【0869】

HPLC 保持時間 (分) : 3.13 ;

MS (m/z) : 735 (2M + H)<sup>+</sup>, 368 (M + H)<sup>+</sup> ;

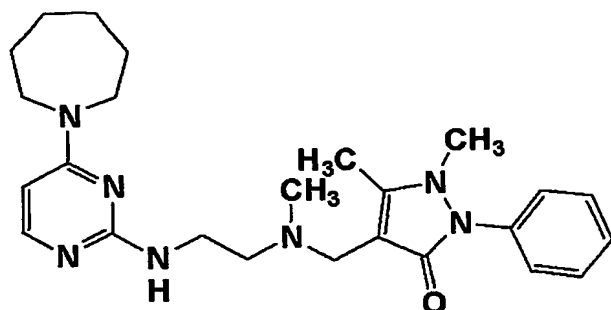
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (118)

2 - [ 2 - [ N - ( 1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジ  
ヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル ) - N - メチルアミノ ] エチルアミ  
ノ ] - 4 - ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

【0870】

## 【化312】



## 【0871】

HPLC保持時間(分): 3.48;

MS ( $m/z$ ): 450 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

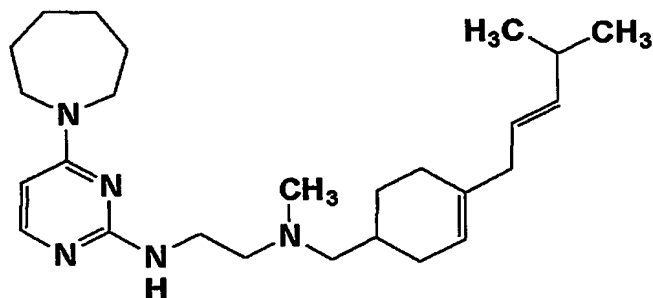
HPLC条件: B。

実施例7(119)

2-[2-[N-[5-[(2E)-4-メチルペンター2-エニル]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゼン-2-イルメチル]-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

## 【0872】

## 【化313】



## 【0873】

HPLC保持時間(分): 3.50;

MS ( $m/z$ ): 426 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 358, 208;

HPLC条件: A。

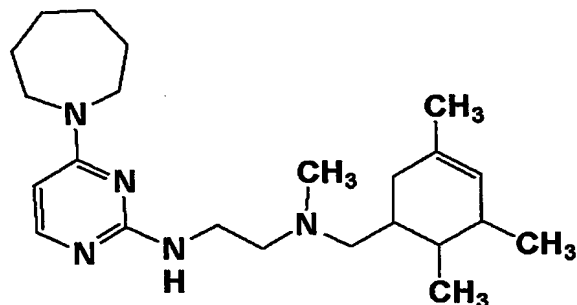
実施例7(120)

2-[2-[N-メチル-N-(1,2,5-トリメチル-1,2,3,4-テ

トラヒドロベンゼン-3-イルメチル) アミノ] エチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0874】

【化314】



【0875】

HPLC保持時間 (分) : 4.88 ;

MS (m/z) : 386 (M + H)<sup>+</sup> ;

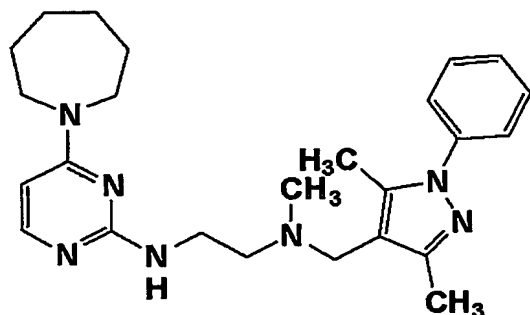
HPLC条件 : B。

実施例 7 (121)

2- [2- [N- (3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル) -N-メチルアミノ] エチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0876】

【化315】



【0877】

HPLC保持時間 (分) : 3.95 ;

MS (m/z) : 867 (2M + H)<sup>+</sup>, 434 (M + H)<sup>+</sup> ;

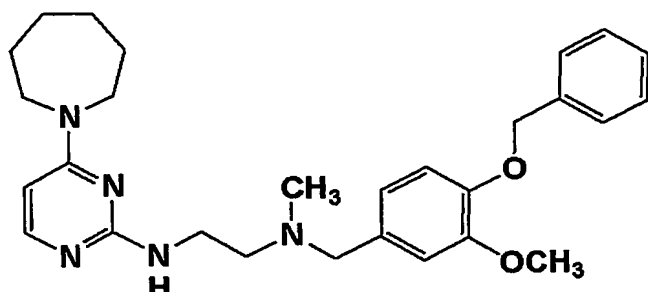
HPLC条件: B。

実施例 7 (122)

2-[2-[N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル)-N-メチル  
アミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0878】

【化316】



【0879】

HPLC保持時間(分): 4.21;

MS (m/z): 951 (2M + H)<sup>+</sup>, 476 (M + H)<sup>+</sup>;

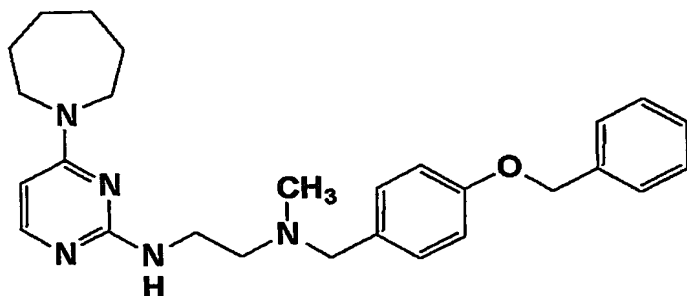
HPLC条件: B。

実施例 7 (123)

2-[2-[N-(4-ベンジルオキシ)-N-メチルアミノ]エチルアミノ]  
-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0880】

【化317】



【0881】

HPLC保持時間(分): 4.35;

MS (m/z): 446 (M + H)<sup>+</sup>;



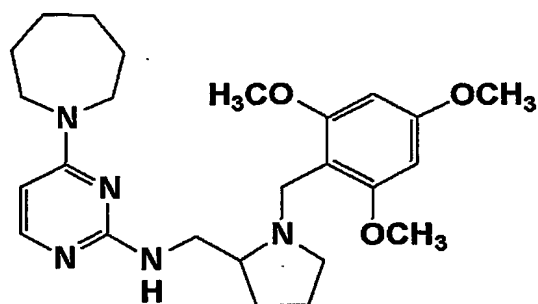
HPLC条件: B。

実施例 7 (124)

2-[1-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)ピロリジン-2-イルメチル  
アミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0882】

【化318】



【0883】

HPLC保持時間 (分): 4.86;

MS ( $m/z$ ): 456 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

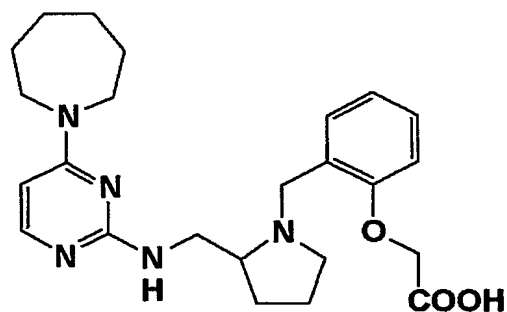
HPLC条件: B。

実施例 7 (125)

2-[1-(2-カルボキシメチルオキシベンジル)ピロリジン-2-イルメチル  
アミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0884】

【化319】



【0885】

HPLC保持時間 (分): 3.04;

MS ( $m/z$ ): 879 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 440 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

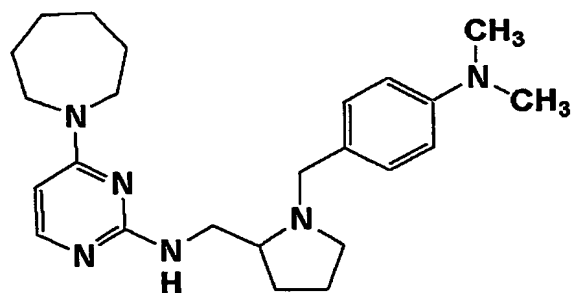
HPLC 条件: B。

実施例 7 (126)

2-[1-(4-ジメチルアミノベンジル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]  
]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0886】

【化320】



【0887】

HPLC 保持時間 (分): 4.38;

MS ( $m/z$ ): 409 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 134;

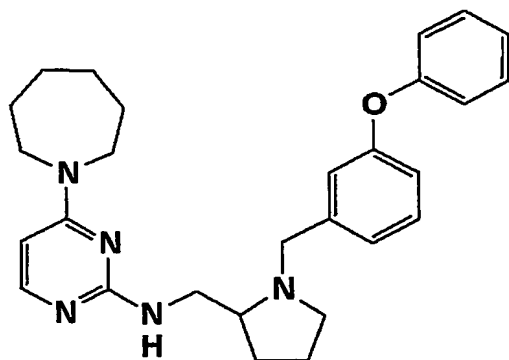
HPLC 条件: B。

実施例 7 (127)

2-[1-(3-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-  
4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0888】

【化321】



【0889】

HPLC 保持時間 (分) : 4.58 ;

MS (m/z) : 458 (M + H)<sup>+</sup> ;

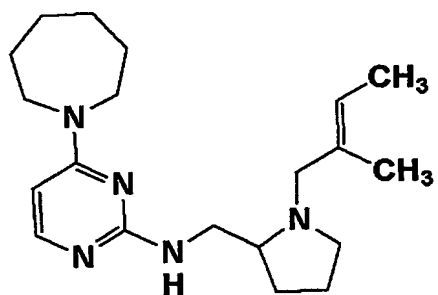
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (128)

2 - [1 - [(2E) - 2 - メチル - 2 - ブテニル] ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0890】

【化322】



【0891】

HPLC 保持時間 (分) : 4.50 ;

MS (m/z) : 344 (M + H)<sup>+</sup> ;

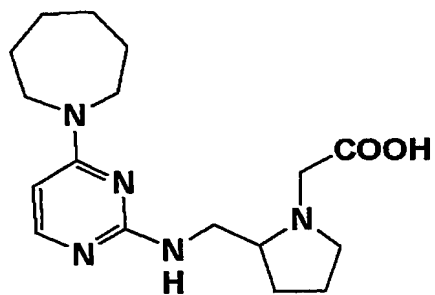
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (129)

2 - (1 - カルボキシメチルピロリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0892】

【化323】



【0893】

HPLC 保持時間 (分) : 2.83 ;

MS ( $m/z$ ): 667 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 334 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

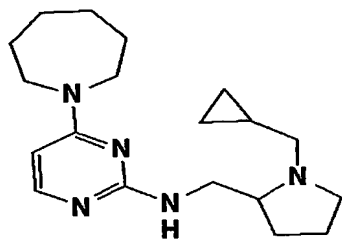
HPLC 条件: B。

実施例 7 (130)

2- (1-シクロプロピルメチルピロリジン-2-イルメチルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0894】

【化324】



HPLC 保持時間 (分) : 4.11;

MS ( $m/z$ ): 330 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

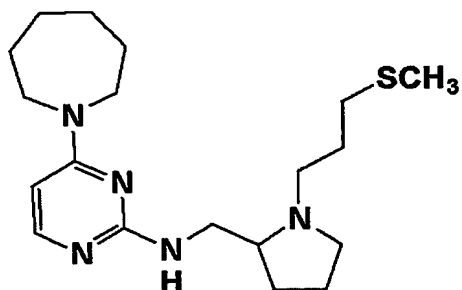
HPLC 条件: B。

実施例 7 (131)

2- [1- (3-メチルチオプロピル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0895】

【化325】



【0896】

HPLC 保持時間 (分) : 4.06;

MS ( $m/z$ ): 364 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 276;

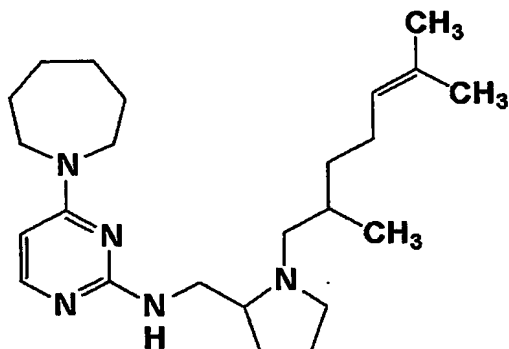
HPLC 条件: B。

実施例 7 (132)

2-[1-(2,6-ジメチル-ヘプター5-エニル)ピロリジン-2-イルメ  
チルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0897】

【化326】



【0898】

HPLC保持時間(分): 3.34;

MS (m/z): 400 (M + H)<sup>+</sup>, 276, 200.5;

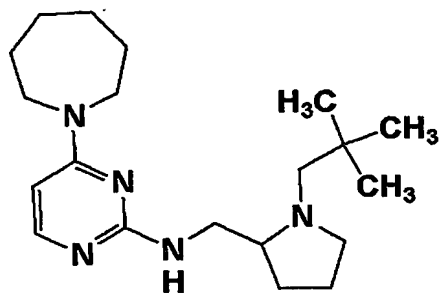
HPLC条件: A。

実施例7(133)

2-(1-ネオペンチルピロリジン-2-イルメチルアミノ)-4-(パーヒド  
ロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0899】

【化327】



【0900】

HPLC保持時間(分): 4.71;

MS (m/z): 346 (M + H)<sup>+</sup>;

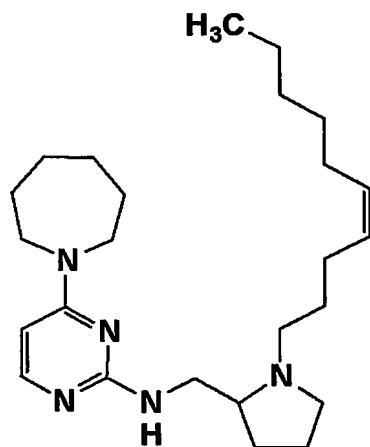
HPLC条件: B。

実施例7(134)

2-[1-[(4Z)-デカ-4-エニル]ピロリジン-2-イルメチルアミノ]  
-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0901】

【化328】



【0902】

HPLC保持時間(分): 3.49;

MS(m/z): 414 (M + H)<sup>+</sup>, 207.5;

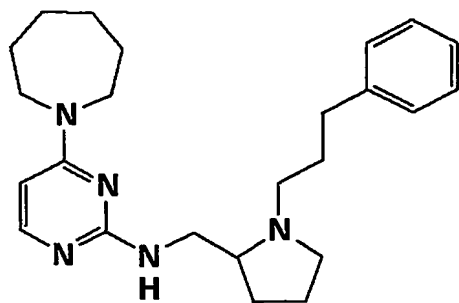
HPLC条件: A。

実施例7(135)

2-[1-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-  
(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0903】

【化329】



【0904】

HPLC保持時間(分): 4.46;

MS ( $m/z$ ): 394 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

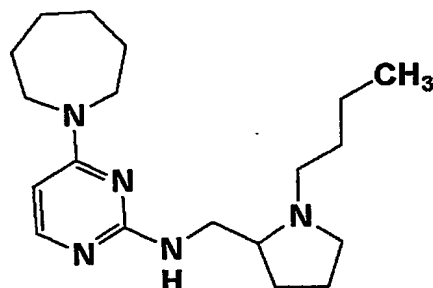
HPLC 条件: B。

実施例 7 (136)

2-(1-ブチルピロリジン-2-イルメチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0905】

【化330】



【0906】

HPLC 保持時間 (分): 4.36;

MS ( $m/z$ ): 332 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

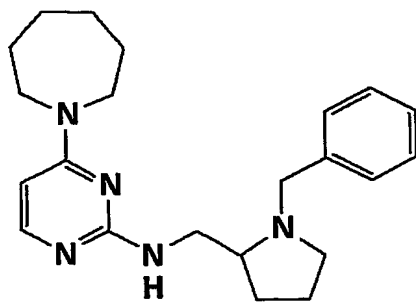
HPLC 条件: B。

実施例 7 (137)

2-(1-ベンジルピロリジン-2-イルメチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0907】

【化331】



【0908】

HPLC 保持時間 (分): 4.26;

MS ( $m/z$ ): 366 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

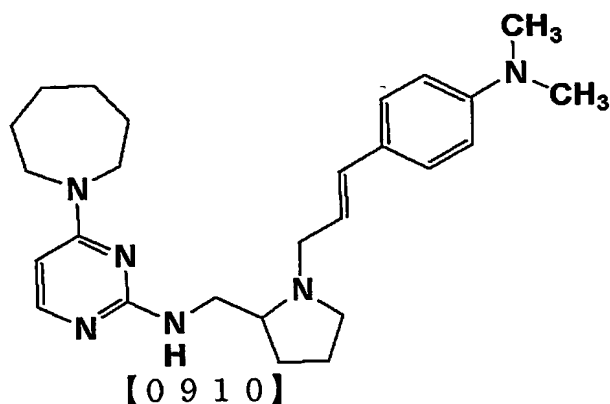
HPLC 条件: B。

実施例 7 (138)

2-[1-[ (2E)-3-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-プロペニル]  
]ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)  
)ピリミジン

【0909】

【化332】



HPLC 保持時間 (分): 4.54;

MS ( $m/z$ ): 435 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 160;

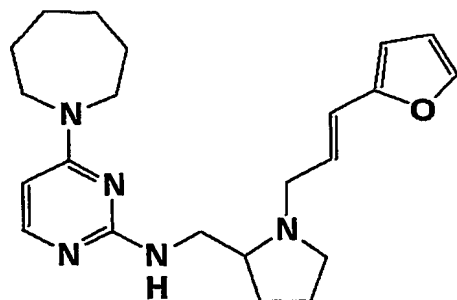
HPLC 条件: B。

実施例 7 (139)

2-[1-[3-(2-フリル)-2-プロペニル]ピロリジン-2-イルメチ  
ルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0911】

【化333】





## 【0912】

HPLC 保持時間 (分) : 4.15 ;

MS ( $m/z$ ) : 382 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

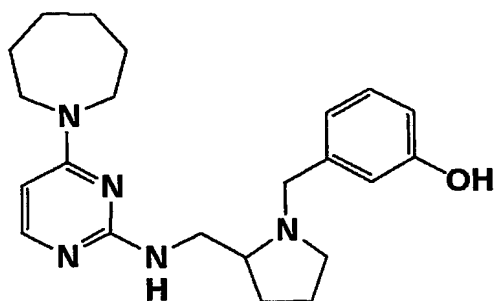
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (140)

2 - [1 - (3 - ヒドロキシベンジル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] -  
4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

## 【0913】

## 【化 334】



## 【0914】

HPLC 保持時間 (分) : 3.62 ;

MS ( $m/z$ ) : 763 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 382 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

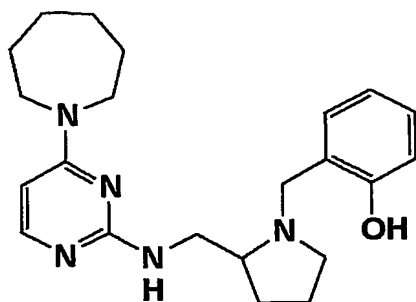
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (141)

2 - [1 - (2 - ヒドロキシベンジル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] -  
4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

## 【0915】

## 【化 3 3 5】



## 【0 9 1 6】

HPLC 保持時間 (分) : 4.12 ;

MS (m/z) : 382 (M + H)<sup>+</sup>, 276 ;

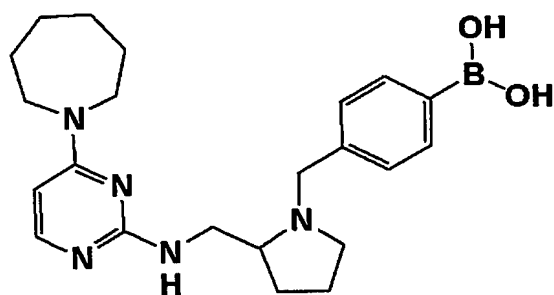
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (1 4 2)

2 - [1 - (4 - ボロノベンジル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] - 4 -  
(パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

## 【0 9 1 7】

## 【化 3 3 6】



## 【0 9 1 8】

HPLC 保持時間 (分) : 3.20 ;

MS (m/z) : 410 (M + H)<sup>+</sup> ;

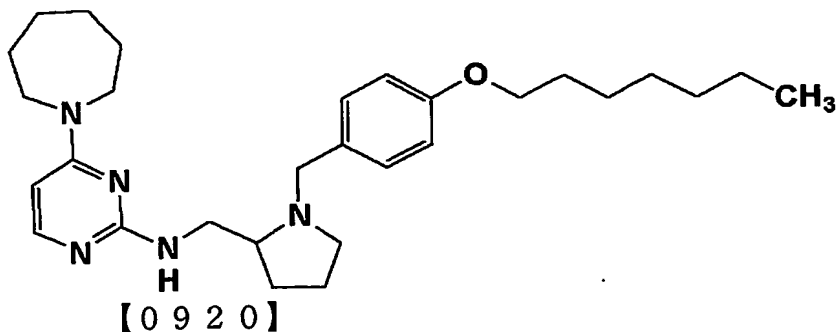
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (1 4 3)

2 - [1 - (4 - ヘプチルオキシベンジル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ]  
] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

## 【0 9 1 9】

## 【化337】



HPLC 保持時間 (分) : 3.62 ;

MS (m/z) : 480 (M + H)<sup>+</sup>, 276 ;

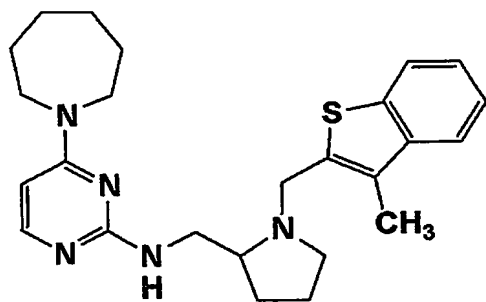
HPLC 条件 : A。

実施例 7 (144)

2 - [1 - (3 - メチルベンズ [b] チオフェン - 2 - イルメチル) ピロリジン  
- 2 - イルメチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0921】

## 【化338】



【0922】

HPLC 保持時間 (分) : 4.63 ;

MS (m/z) : 436 (M + H)<sup>+</sup> ;

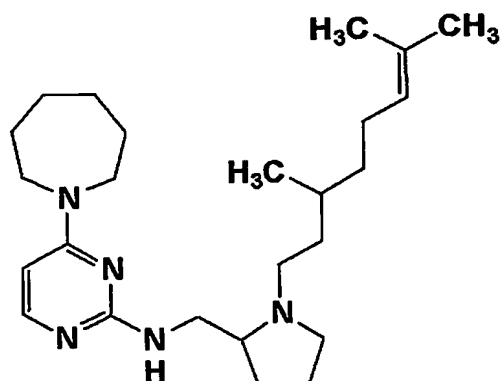
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (145)

2 - [1 - (3, 7 - ジメチルオクター 6 - エニル) ピロリジン - 2 - イルメチ  
ルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0923】

## 【化339】



## 【0924】

HPLC保持時間(分): 3.43;

MS ( $m/z$ ): 414 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 207.5;

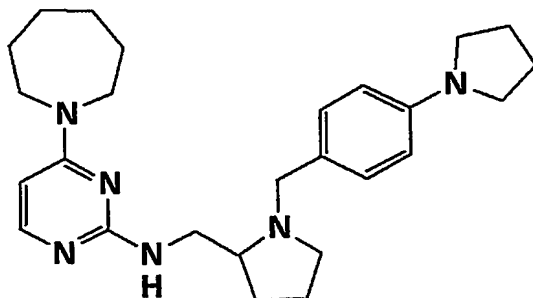
HPLC条件: A。

実施例7 (146)

2-[1-(4-ピロリジノベンジル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-  
4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

## 【0925】

## 【化340】



## 【0926】

HPLC保持時間(分): 4.83;

MS ( $m/z$ ): 435 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

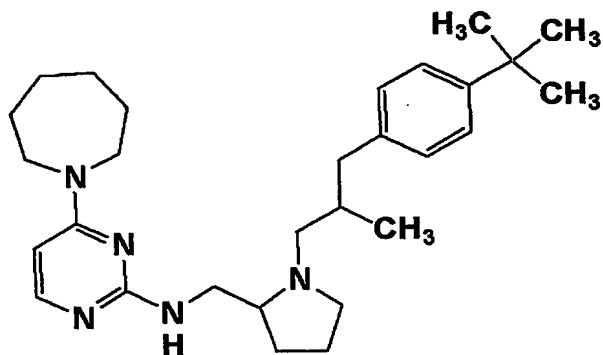
実施例7 (147)

2-[1-[3-(4-*t*-ブチルフェニル)-2-メチルプロピル]ピロリジ

ン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0927】

【化341】



【0928】

HPLC保持時間 (分) : 3.53;

MS (m/z) : 464 (M + H)<sup>+</sup>, 232.5;

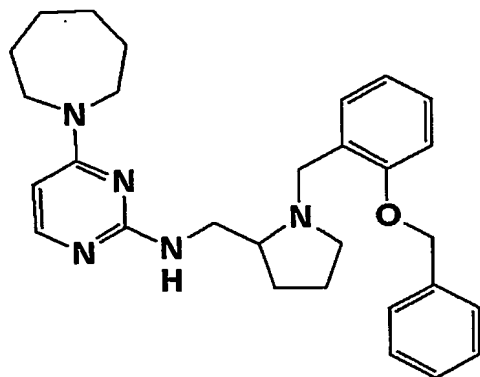
HPLC条件: A。

実施例 7 (148)

2- [1- (2-ベンジルオキシベンジル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ]  
]-4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0929】

【化342】



【0930】

HPLC保持時間 (分) : 4.58;

MS (m/z) : 472 (M + H)<sup>+</sup>;

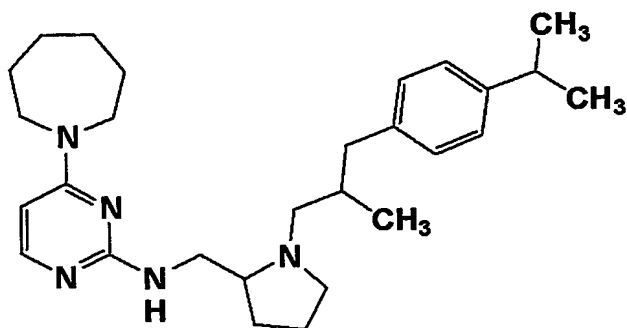
HPLC 条件: B。

実施例 7 (149)

2-[1-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチルプロピル]ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0931】

【化343】



【0932】

HPLC 保持時間 (分): 3.46;

MS ( $m/z$ ): 450 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 225.5;

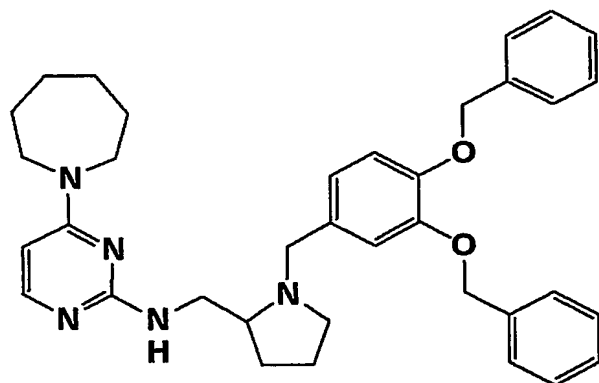
HPLC 条件: A。

実施例 7 (150)

2-[1-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)ベンジル]ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0933】

【化344】



## 【0934】

HPLC 保持時間 (分) : 4.72 ;

MS ( $m/z$ ) : 578 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

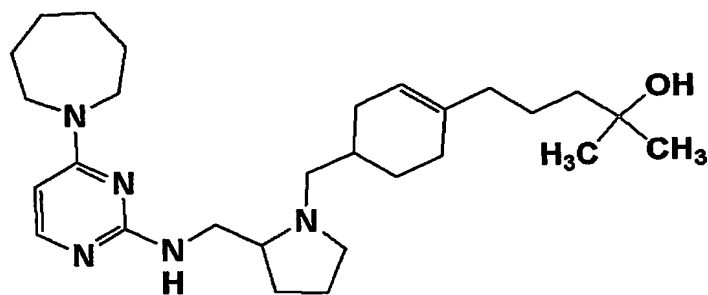
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (151)

2 - [1 - [5 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル) - 1, 2, 3, 4 -  
テトラヒドロベンゼン - 2 - イルメチル] ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ]  
- 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

## 【0935】

## 【化 345】



## 【0936】

HPLC 保持時間 (分) : 4.58 ;

MS ( $m/z$ ) : 470 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

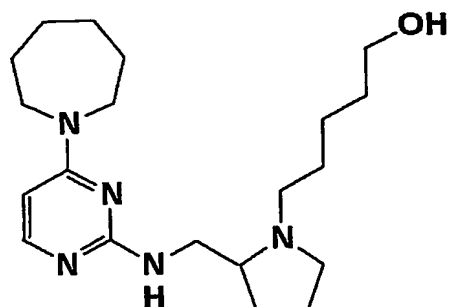
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (152)

2 - [1 - (5 - ヒドロキシペンチル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] -  
4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

## 【0937】

【化 3 4 6】



【0 9 3 8】

HPLC 保持時間 (分) : 3.58 ;

MS (m/z) : 362 (M + H)<sup>+</sup> ;

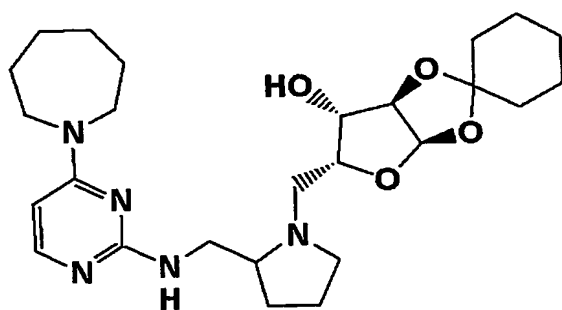
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (1 5 3)

2- [1- [ (1R, 2S, 3R, 5R) -2-ヒドロキシ-4, 6, 8-トリ  
 オキサスピロシクロ [3. 3. 0] オクタン-7, 1'-シクロヘキサン-3  
 -イルメチル] ピロリジン-2-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1  
 -イル) ピリミジン

【0 9 3 9】

【化 3 4 7】



【0 9 4 0】

HPLC 保持時間 (分) : 3.99 ;

MS (m/z) : 488 (M + H)<sup>+</sup>, 276 ;

HPLC 条件 : B。

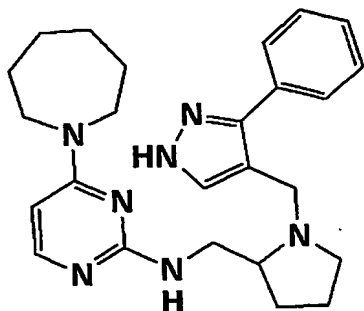
実施例 7 (1 5 4)



2-[1-(3-フェニルピラゾール-4-イルメチル) ピロリジン-2-イル  
メチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0941】

【化348】



【0942】

HPLC保持時間(分): 3.79;

MS (m/z): 863 (2M + H)<sup>+</sup>, 432 (M + H)<sup>+</sup>, 290;

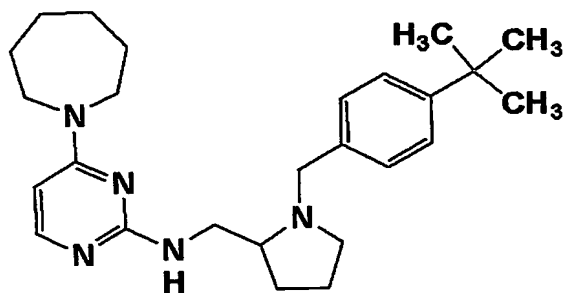
HPLC条件: B。

実施例7 (155)

2-[1-(4-tert-ブチルベンジル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-  
4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0943】

【化349】



【0944】

HPLC保持時間(分): 4.83;

MS (m/z): 422 (M + H)<sup>+</sup>;

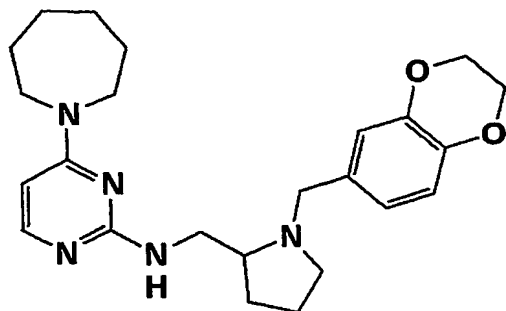
HPLC条件: B。

実施例7 (156)

2- [1- (1, 4-ベンゾジオキサン-6-イルメチル) ピロリジン-2-イルアミノ] 4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0945】

【化350】



【0946】

HPLC保持時間 (分) : 4.13 ;

MS (m/z) : 424 (M + H)<sup>+</sup>, 276 ;

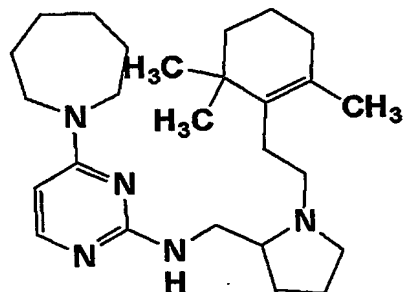
HPLC条件 : B。

実施例 7 (157)

2- [1- [2- (1, 1, 5-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゼン-6-イル) エチル] ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0947】

【化351】



【0948】

HPLC保持時間 (分) : 3.41 ;

MS (m/z) : 426 (M + H)<sup>+</sup>, 276, 213.5 ;

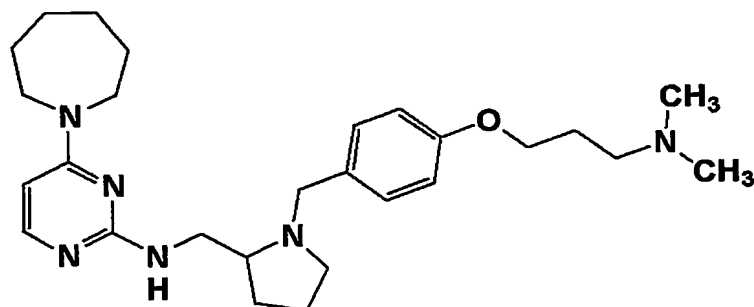
HPLC条件: A。

実施例 7 (158)

2-[1-[4-(3,3-ジメチルアミノプロピルオキシ)ベンジル]ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0949】

【化352】



【0950】

HPLC保持時間(分): 4.36;

MS(m/z): 467 (M + H)<sup>+</sup>, 234;

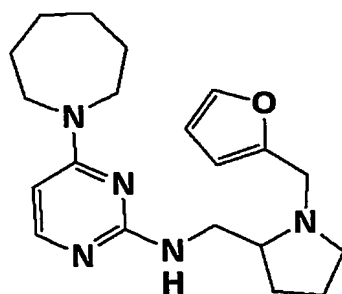
HPLC条件: B。

実施例 7 (159)

2-[1-(2-フリルメチル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0951】

【化353】



【0952】

HPLC保持時間(分): 3.94;

MS ( $m/z$ ): 356 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

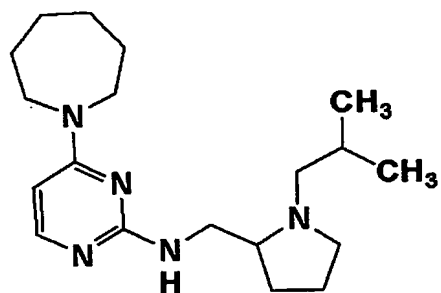
HPLC 条件: B。

実施例 7 (160)

2-(1-イソブチルピロリジン-2-イルメチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0953】

【化354】



【0954】

HPLC 保持時間 (分): 4.48;

MS ( $m/z$ ): 332 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

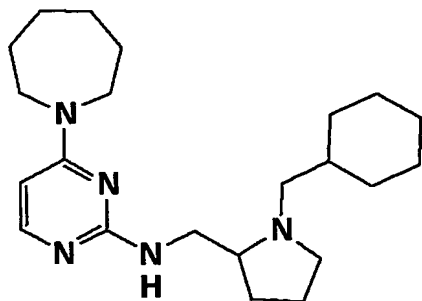
HPLC 条件: B。

実施例 7 (161)

2-(1-シクロヘキシルメチルピロリジン-2-イルメチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0955】

【化355】



【0956】

HPLC 保持時間 (分): 5.06;

MS ( $m/z$ ): 372 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

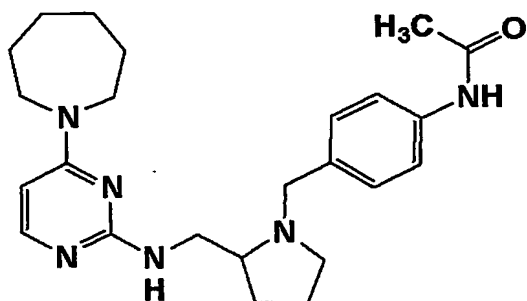
HPLC 条件: B。

実施例 7 (162)

2- [1- (4-アセチルアミノベンジル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ]  
- 4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0957】

【化356】



【0958】

HPLC 保持時間 (分): 3.65;

MS ( $m/z$ ): 845 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 423 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

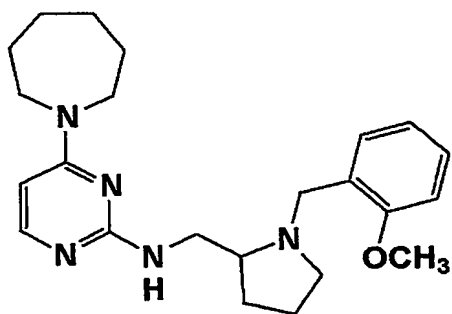
HPLC 条件: B。

実施例 7 (163)

2- [1- (2-メトキシベンジル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] - 4-  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0959】

【化357】



【0960】

HPLC 保持時間 (分) : 4.32 ;

MS ( $m/z$ ) : 396 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

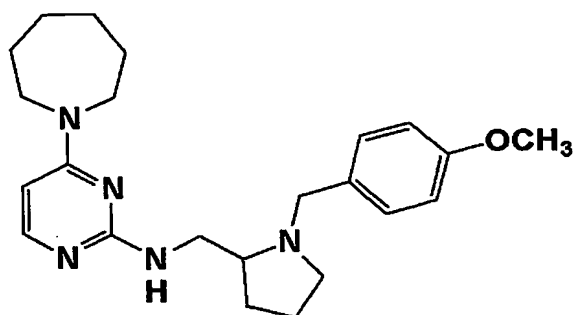
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (164)

2- [1- (4-メトキシベンジル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0961】

【化358】



【0962】

HPLC 保持時間 (分) : 4.19 ;

MS ( $m/z$ ) : 396 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

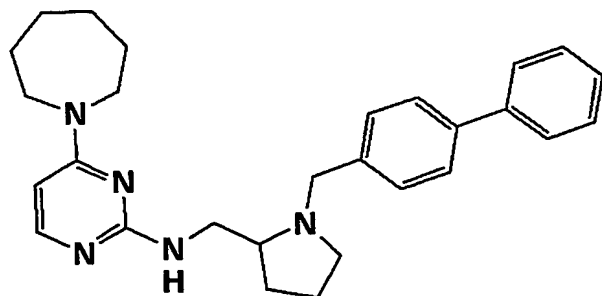
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (165)

2- [1- (4-フェニルベンジル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0963】

【化359】



HPLC保持時間 (分) : 4.66 ;

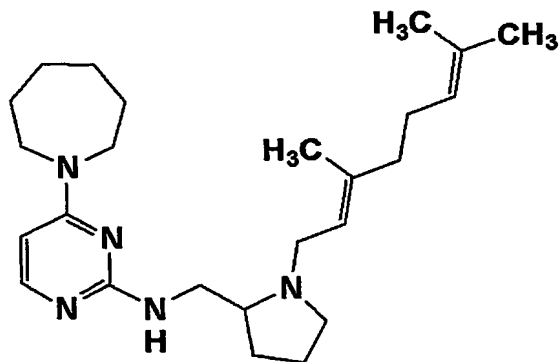
MS (m/z) : 442 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件：B。

### 实施例 7 (1 6 6)

2-[1-[(2E)-3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエニル]ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【化 3 6 0】



HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

MS (m/z) : 412 (M + H)<sup>+</sup>, 276 ;

HPLC条件：A。

### 实施例 7 (1 6 7)

2-[1-(4-ジエチルアミノベンジル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]  
]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0967】

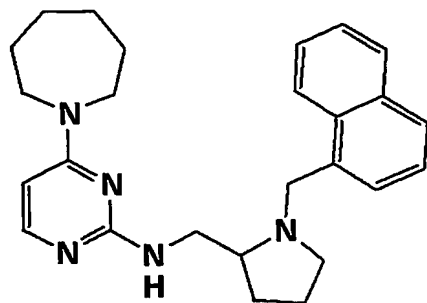
CCN(CC)c1ccc(cc1)CN2CC[C@H](C2)CNc3nc4ncccc4n3N7CCCCC7CC(C)CCN1CCCC1CN2C=NC3=C(N2)N4CCCCC4=N3

出証特 2 0 0 3 - 3 1 0 5 4 4 2



【0971】

【化363】



【0972】

HPLC保持時間(分): 4.56;

MS(m/z): 416 (M + H)<sup>+</sup>;

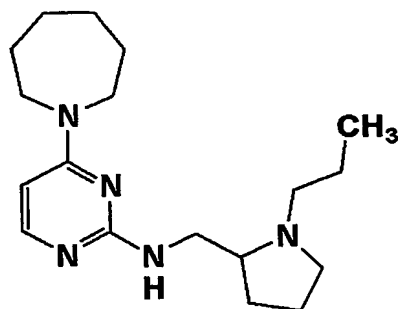
HPLC条件: B。

実施例7(170)

2-(1-プロピルピロリジン-2-イルメチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0973】

【化364】



【0974】

HPLC保持時間(分): 4.14;

MS(m/z): 318 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

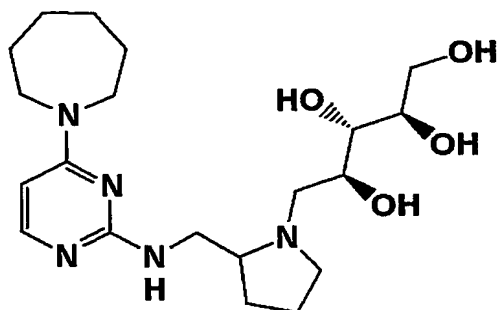
実施例7(171)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-[(2S, 3S, 4R)-

2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシペンチル] ピロリジン-2-イルメチルアミノ] ピリミジン

【0975】

【化365】



【0976】

HPLC保持時間(分): 3.18;

MS ( $m/z$ ): 410 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

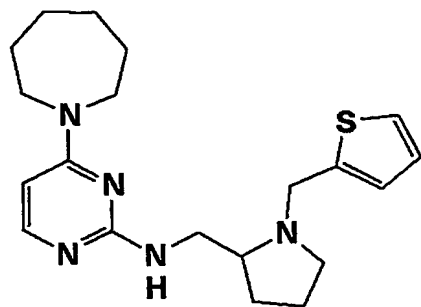
HPLC条件: B。

実施例 7 (172)

2-[1-(2-チエニルメチル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0977】

【化366】



【0978】

HPLC保持時間(分): 4.15;

MS ( $m/z$ ): 372 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 276;

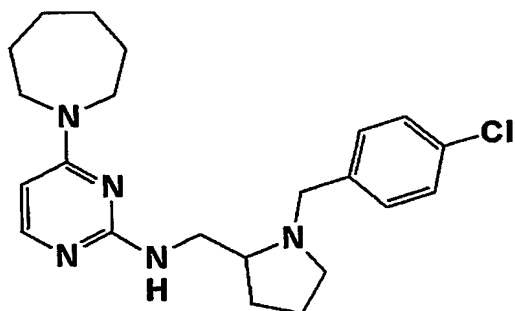
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (173)

2-[1-(4-クロロベンジル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0979】

【化367】



【0980】

HPLC保持時間(分): 4.47;

MS (m/z): 400 (M + H)<sup>+</sup>;

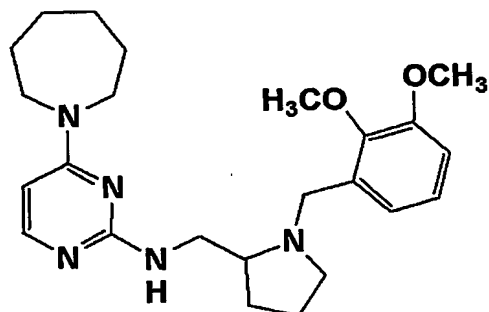
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (174)

2-[1-(2,3-ジメトキシベンジル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]  
]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0981】

【化368】



【0982】

HPLC保持時間(分): 4.25;

MS (m/z): 426 (M + H)<sup>+</sup>;

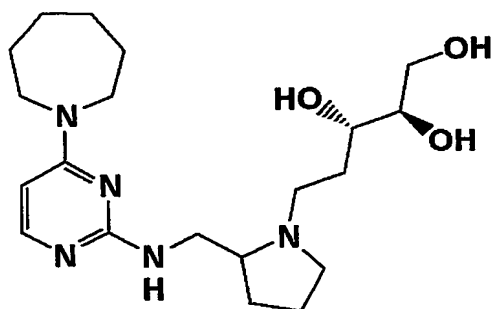
HPLC条件: B。

実施例 7 (175)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-[(3S, 4R)-3, 4, 5-トリヒドロキシペンチル]ピロリジン-2-イルメチルアミノ]ピリミジン

【0983】

【化369】



【0984】

HPLC保持時間(分): 3.21;

MS(m/z): 787 (2M + H)<sup>+</sup>, 394 (M + H)<sup>+</sup>;

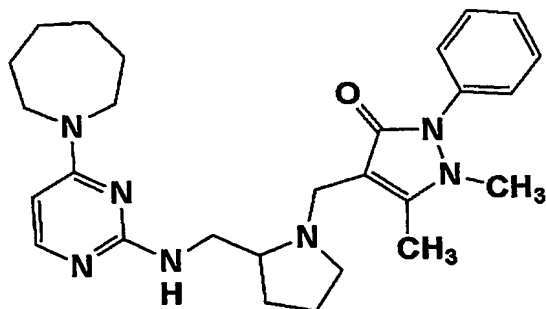
HPLC条件: B。

実施例 7 (176)

2-[1-(2, 3-ジメチル-1-フェニル-5-オキソピラゾリン-4-イルメチル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0985】

【化370】



## 【0986】

HPLC 保持時間 (分) : 3.68 ;

MS ( $m/z$ ) : 476 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

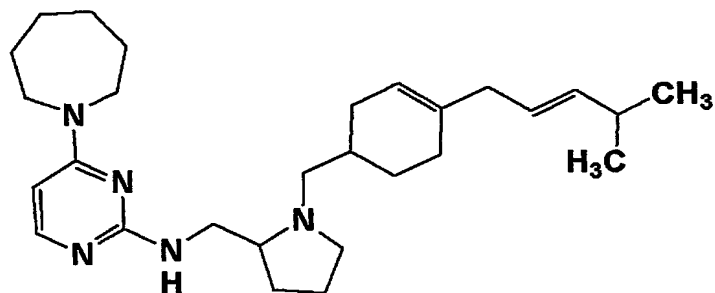
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (177)

2 - [1 - [5 - [(2E) - 4 - メチル - 2 - ペンテニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロベンゼン - 2 - イルメチル] ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

## 【0987】

## 【化 371】



## 【0988】

HPLC 保持時間 (分) : 3.53 ;

MS ( $m/z$ ) : 452 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 384, 226.5 ;

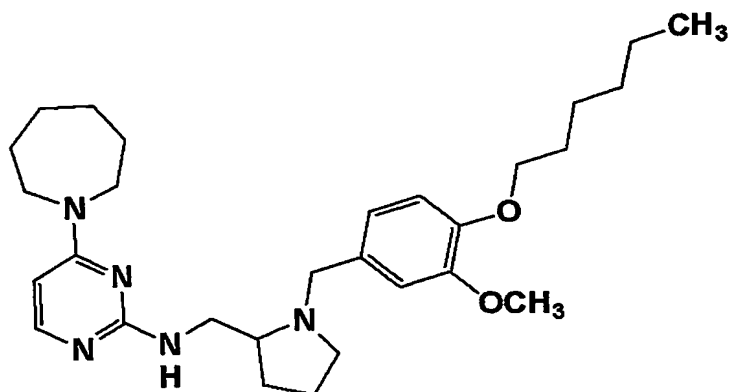
HPLC 条件 : A。

実施例 7 (178)

2 - [1 - (4 - ヘキシルオキシ - 3 - メトキシベンジル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

## 【0989】

## 【化372】



## 【0990】

HPLC保持時間(分): 4.86;

MS ( $m/z$ ): 496 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

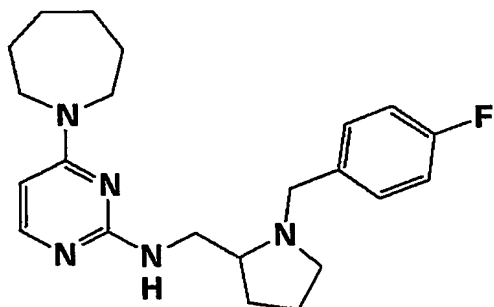
HPLC条件: B。

実施例7 (179)

2-[1-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

## 【0991】

## 【化373】



## 【0992】

HPLC保持時間(分): 4.27;

MS ( $m/z$ ): 384 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

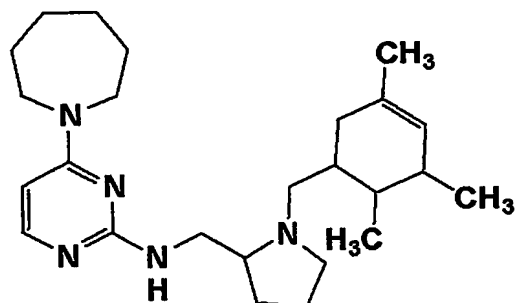
実施例7 (180)

2-[1-(1,2,5-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゼン

-3-イルメチル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロア  
 ゼピン-1-イル) ピリミジン

**【0993】**

【化 3 7 4】



【 0 9 9 4 】

HPLC保持時間 (分) : 3.32 ;

MS (m/z) : 412 (M + H)<sup>+</sup>, 206.5 ;

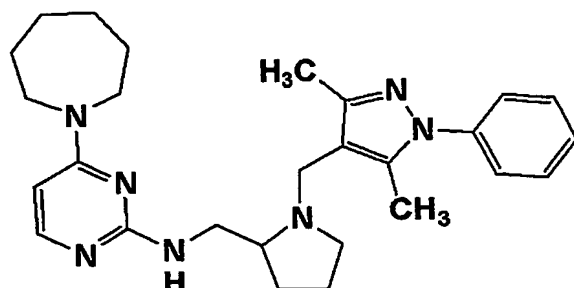
HPLC条件：A。

### 实施例 7 (1 8 1)

2- [1- (3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0995】

【化3 7 5】



【0996】

HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;

MS (m/z) : 460 (M + H)<sup>+</sup> ;

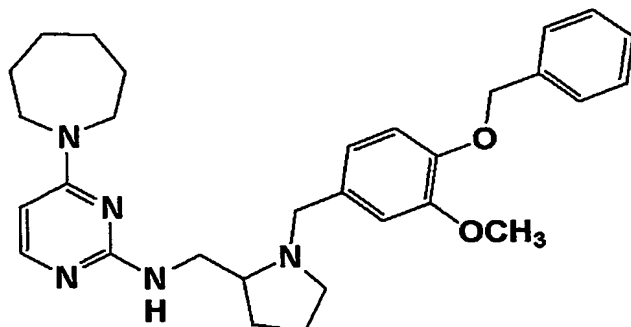
HPLC条件：B。

## 実施例 7 (182)

2-[1-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0997】

【化376】



【0998】

HPLC保持時間(分): 4.40;

MS (m/z): 502 (M + H)<sup>+</sup>;

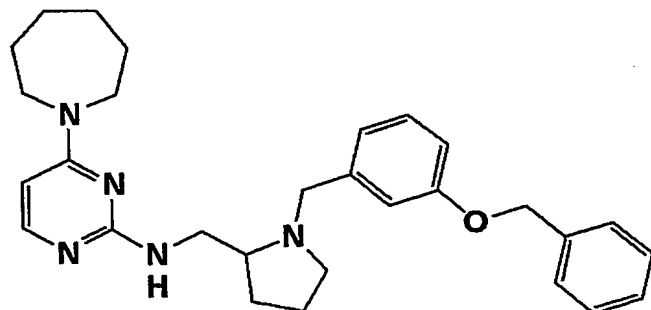
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (183)

2-[1-(3-ベンジルオキシベンジル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0999】

【化377】



【1000】

HPLC保持時間(分): 4.56;

MS (m/z): 472 (M + H)<sup>+</sup>;



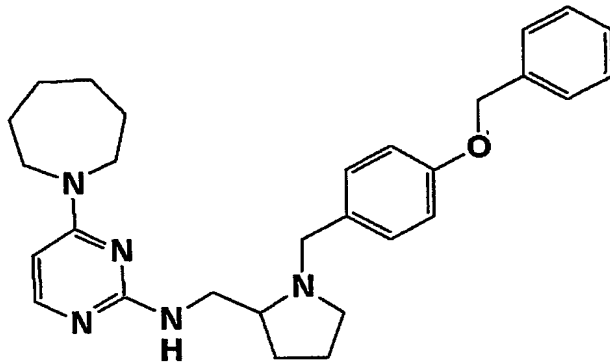
HPLC条件: B。

実施例 7 (184)

2-[1-(4-ベンジルオキシベンジル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ]  
-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1001】

【化378】



【1002】

HPLC保持時間 (分) : 4.57;

MS (m/z) : 472 (M + H)<sup>+</sup>;

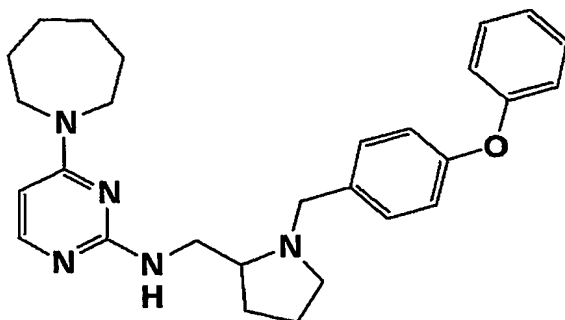
HPLC条件: B。

実施例 7 (185)

2-[1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -  
4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1003】

【化379】



【1004】

HPLC 保持時間 (分) : 4.63 ;

MS ( $m/z$ ) : 458 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

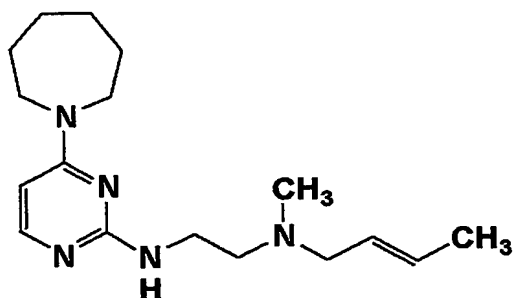
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (186)

2 - [ 2 - [ N - [ (2E) - 2 - ブテニル ] - N - メチル ] エチルアミノ ] -  
4 - ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

【1005】

【化380】



【1006】

HPLC 保持時間 (分) : 3.98 ;

MS ( $m/z$ ) : 304 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

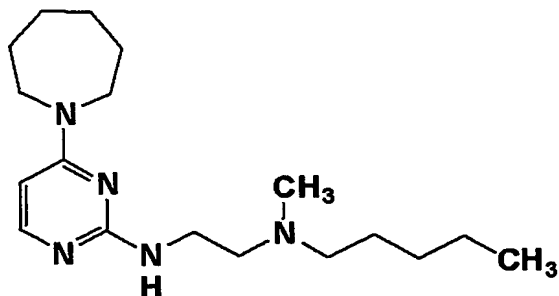
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (187)

2 - [ 2 - ( N - メチル - N - ペンチル ) エチルアミノ ] - 4 - ( パーヒドロア  
ゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

【1007】

【化381】



## 【1008】

HPLC 保持時間 (分) : 4.35 ;

MS (m/z) : 320 (M + H)<sup>+</sup> ;

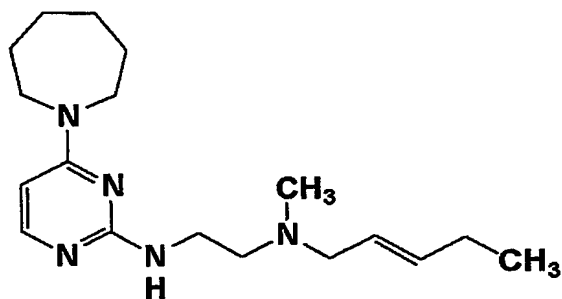
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (188)

2 - [ 2 - [ N - メチル - N - [ ( 2 E ) - 2 - ペンテニル ] アミノ ] エチルア  
ミノ ] - 4 - ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

## 【1009】

## 【化 382】



## 【1010】

HPLC 保持時間 (分) : 4.18 ;

MS (m/z) : 318 (M + H)<sup>+</sup> ;

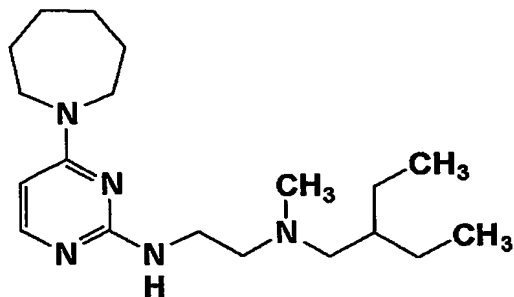
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (189)

2 - [ 2 - [ N - ( 2 - エチルブチル ) - N - メチル ] エチルアミノ ] - 4 - (   
パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

## 【1011】

## 【化 3 8 3】



## 【1 0 1 2】

HPLC 保持時間 (分) : 4.55 ;

MS ( $m/z$ ) : 334 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

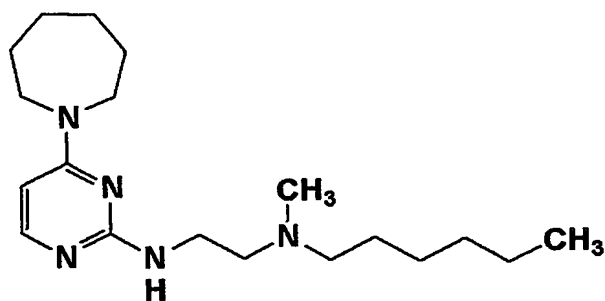
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (190)

2 - [ 2 - (N-ヘキシル-N-メチル) エチルアミノ ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

## 【1 0 1 3】

## 【化 3 8 4】



## 【1 0 1 4】

HPLC 保持時間 (分) : 4.56 ;

MS ( $m/z$ ) : 334 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

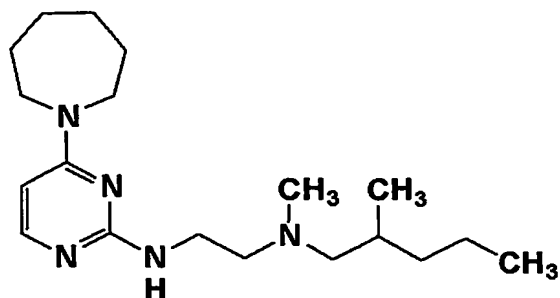
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (191)

2 - [ 2 - [N-メチル-N-(2-メチルペンチル) アミノ ] エチルアミノ ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1015】

【化385】



【1016】

HPLC 保持時間 (分) : 4.56 ;

MS ( $m/z$ ) : 334 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

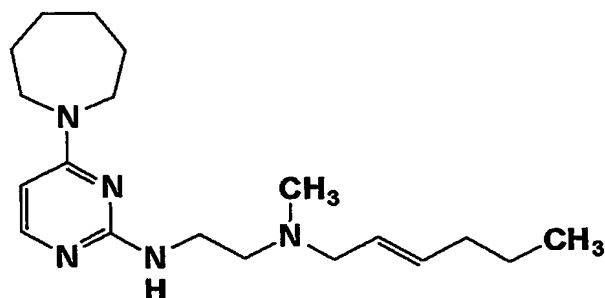
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (192)

2 - [2 - [N - [(2E) - 2 - ヘキセニル] - N - メチルアミノ] エチルア  
ミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【1017】

【化386】



【1018】

HPLC 保持時間 (分) : 4.37 ;

MS ( $m/z$ ) : 332 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

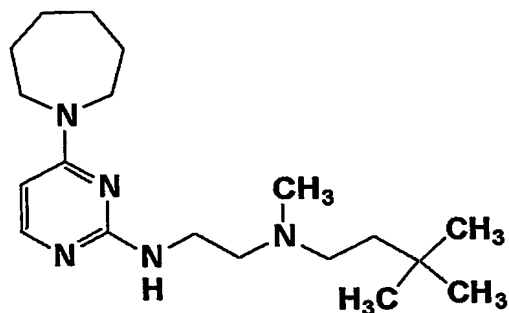
実施例 7 (193)

2 - [2 - [N - (3, 3 - ジメチルブチル) - N - メチルアミノ] エチルアミ

ノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1019】

【化3 8 7】



**【 1 0 2 0 】**

HPLC保持時間 (分) : 4.37 ;

MS (m/z) : 334 (M + H)<sup>+</sup> ;

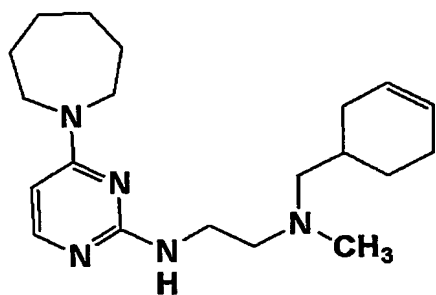
HPLC条件：B。

### 实施例 7 (194)

2-[2-[N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゼン-3-イルメチル)-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

**【 1 0 2 1 】**

【化 3 8 8】



【1 0 2 2】

HPLC保持時間 (分) : 4.37 ;

MS (m/z) : 344 (M + H)<sup>+</sup> ;

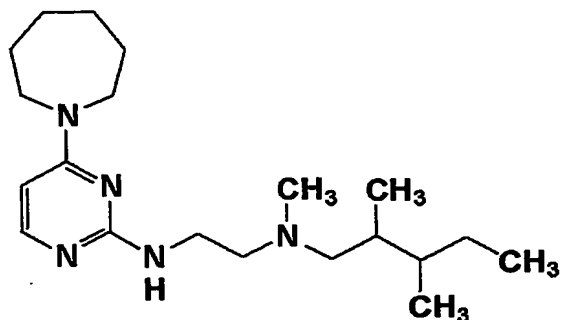
HPLC条件：B。

### 实施例 7 (1 9 5)

2- [2- [N- (2, 3-ジメチルペンチル) -N-メチルアミノ] エチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1023】

【化389】



【1024】

HPLC保持時間 (分) : 4.71;

MS (m/z) : 348 (M + H)<sup>+</sup>;

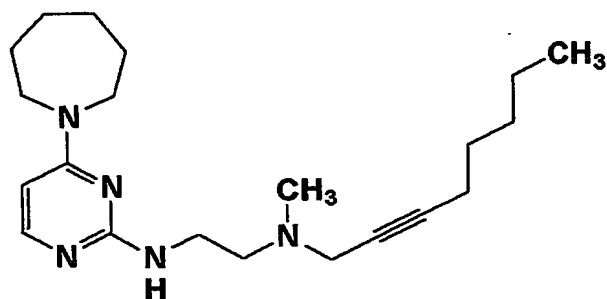
HPLC条件: B。

実施例 7 (196)

2- [2- [N-メチル- (N-2-オクチニル) アミノ] エチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1025】

【化390】



【1026】

HPLC保持時間 (分) : 4.47;

MS (m/z) : 358 (M + H)<sup>+</sup>;

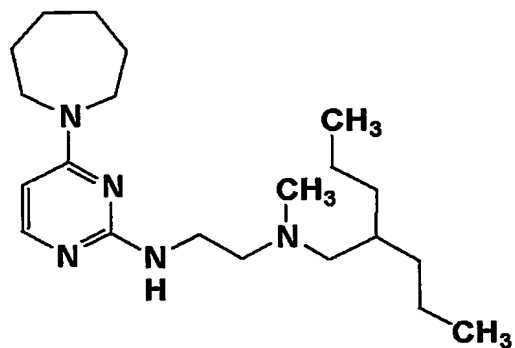
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (197)

2-[2-[N-メチル-N-(2-プロピルペンチル)アミノ]エチルアミノ]  
 ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1027】

【化391】



【1028】

HPLC保持時間(分): 4.96;

MS (m/z): 362 (M + H)<sup>+</sup>;

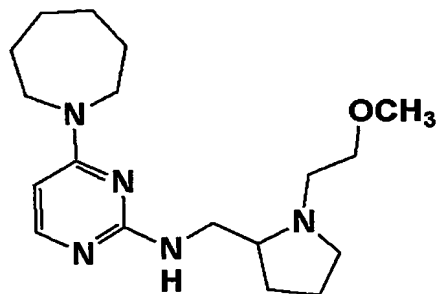
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (198)

2-[1-(2-メトキシエチル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-  
 (パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1029】

【化392】



【1030】

HPLC保持時間(分): 3.68;

MS (m/z): 334 (M + H)<sup>+</sup>;



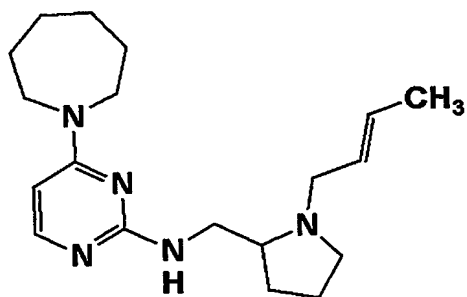
HPLC条件: B。

実施例 7 (199)

2-[1-[(2E)-2-ブテニル]ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-  
4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

・【1031】

【化393】



【1032】

HPLC保持時間(分): 4.23;

MS ( $m/z$ ): 330 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

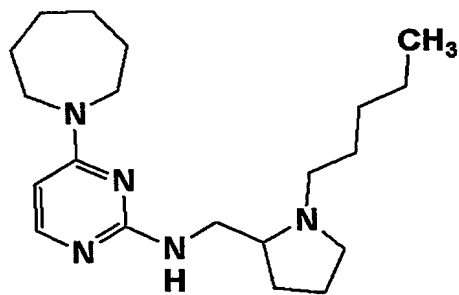
HPLC条件: B。

実施例 7 (200)

2-(1-ペンチルピロリジン-2-イルメチルアミノ)-4-(パーヒドロア  
ゼピン-1-イル)ピリミジン

【1033】

【化394】



【1034】

HPLC保持時間(分): 4.62;

MS ( $m/z$ ): 346 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

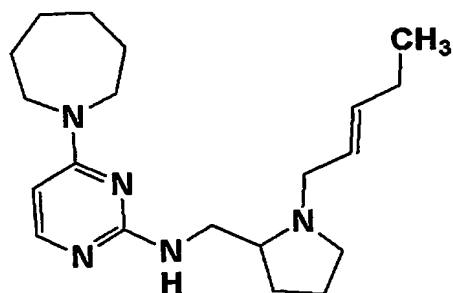
HPLC条件: B。

実施例 7 (201)

2-[1-[(2E)-2-ペンテニル]ピロリジン-2-イルメチルアミノ]  
-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1035】

【化395】



【1036】

HPLC保持時間 (分) : 4.45;

MS (m/z) : 344 (M + H)<sup>+</sup>;

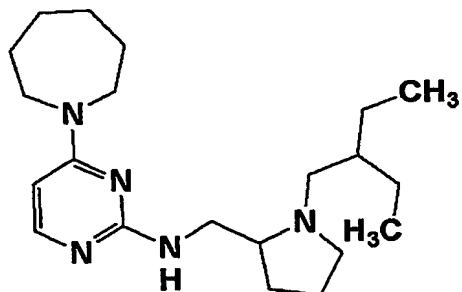
HPLC条件: B。

実施例 7 (202)

2-[1-(2-エチルブチル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1037】

【化396】



【1038】

HPLC保持時間 (分) : 4.91;

MS (m/z) : 360 (M + H)<sup>+</sup>;

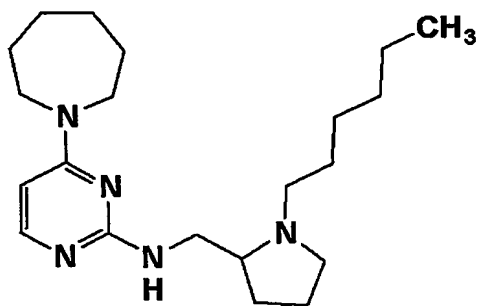
HPLC条件: B。

実施例 7 (203)

2- (1-ヘキシルピロリジン-2-イルメチルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1039】

【化397】



【1040】

HPLC保持時間 (分) : 4.91 ;

MS (m/z) : 360 (M + H)<sup>+</sup> ;

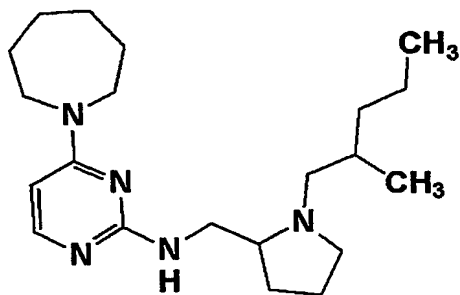
HPLC条件: B。

実施例 7 (204)

2- [1- (2-メチルペンチル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1041】

【化398】



【1042】

HPLC保持時間 (分) : 4.93 ;

MS ( $m/z$ ): 360 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

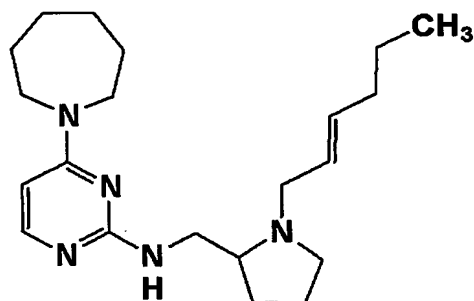
HPLC 条件: B。

実施例 7 (205)

2-[1-[ (2E)-2-ヘキセニル] ピロリジン-2-イルメチルアミノ]  
-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1043】

【化399】



【1044】

HPLC 保持時間 (分): 4.68;

MS ( $m/z$ ): 358 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

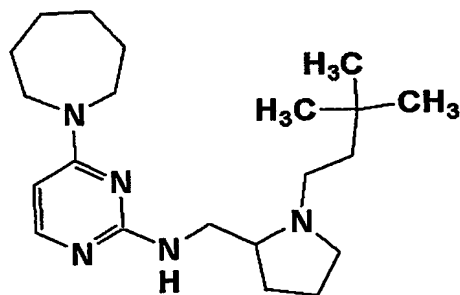
HPLC 条件: B。

実施例 7 (206)

2-[1-(3,3-ジメチルブチル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-  
4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1045】

【化400】



【1046】

HPLC 保持時間 (分) : 4.65 ;

MS ( $m/z$ ) : 360 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

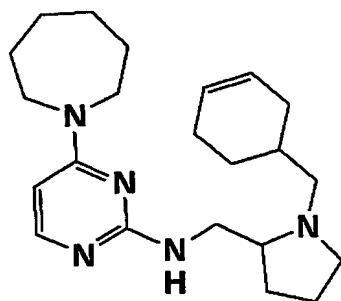
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (207)

2- [1- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゼン-2-イルメチル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1047】

【化401】



【1048】

HPLC 保持時間 (分) : 4.71 ;

MS ( $m/z$ ) : 370 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

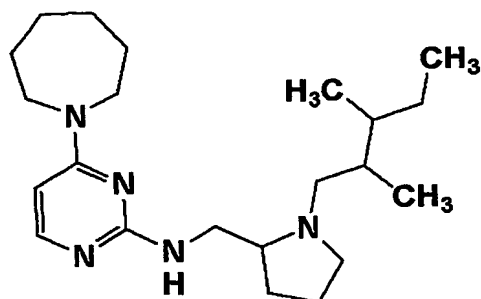
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (208)

2- [1- (2, 3-ジメチルペンチル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1049】

【化402】



【1050】

HPLC保持時間(分): 5.11;

MS ( $m/z$ ): 374 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

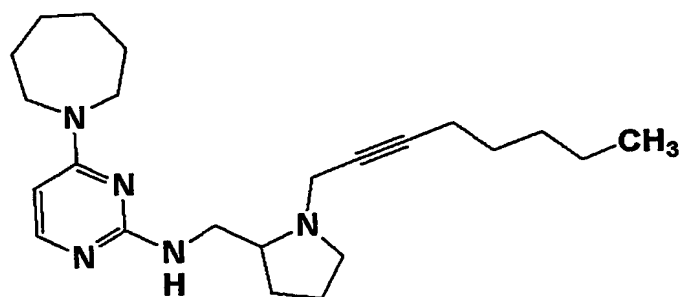
HPLC条件: B。

実施例7 (209)

2-[1-(2-オクチニル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1051】

【化403】



【1052】

HPLC保持時間(分): 4.68;

MS ( $m/z$ ): 384 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

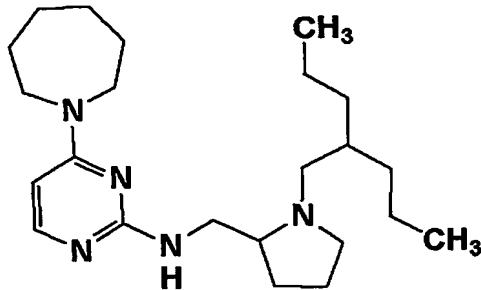
HPLC条件: B。

実施例7 (210)

2-[1-(2-プロピルペンチル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1053】

【化404】



【1054】

HPLC 保持時間 (分) : 4.94 ;

MS ( $m/z$ ) : 388 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

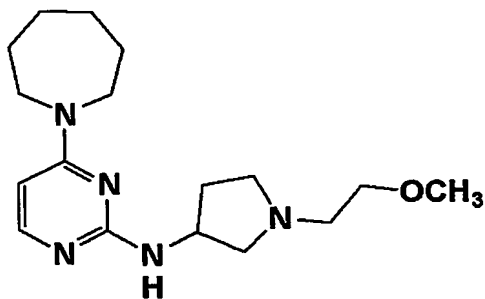
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (211)

2- [1- (2-メトキシエチル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1055】

【化405】



【1056】

HPLC 保持時間 (分) : 3.53 ;

MS ( $m/z$ ) : 320 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

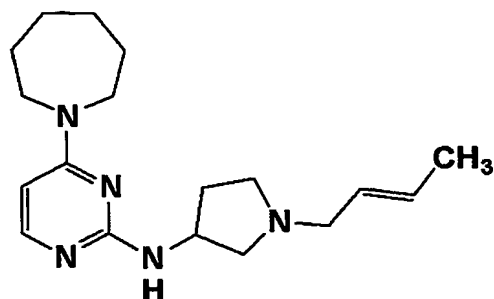
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (212)

2- [1- [ (2E) -2-ブテニル] ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1057】

【化406】



【1058】

HPLC保持時間(分): 4.06;

MS ( $m/z$ ): 316 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

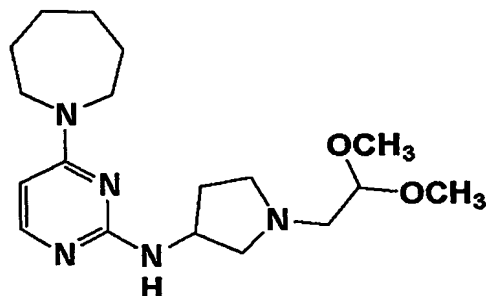
HPLC条件: B。

実施例7(213)

2-[1-(2,2-ジメトキシエチル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(  
 パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1059】

【化407】



【1060】

HPLC保持時間(分): 3.51;

MS ( $m/z$ ): 350 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例7(214)

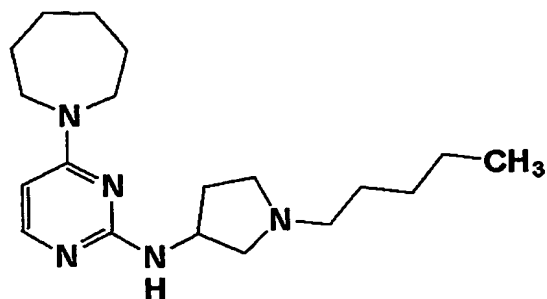
2-(1-ペンチルピロリジン-3-イルアミノ)-4-(  
 パーヒドロアゼピン



ー1-イル) ピリミジン

【1061】

【化408】



【1062】

HPLC保持時間(分): 4.39;

MS (m/z): 332 (M + H)<sup>+</sup>;

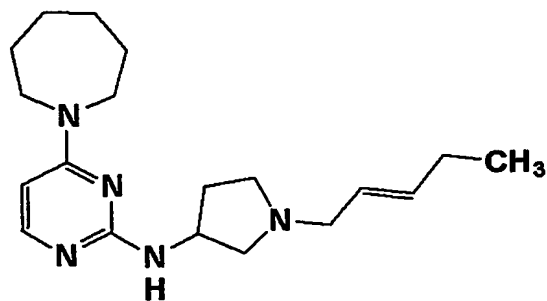
HPLC条件: B。

実施例7 (215)

2-[1-[ (2E)-2-ペンテニル] ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1063】

【化409】



【1064】

HPLC保持時間(分): 4.24;

MS (m/z): 330 (M + H)<sup>+</sup>;

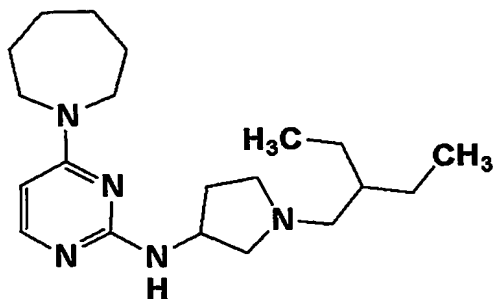
HPLC条件: B。

実施例7 (216)

2-[1-(2-エチルブチル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1065】

【化410】



【1066】

HPLC保持時間(分): 4.56;

MS (m/z): 346 (M + H)<sup>+</sup>;

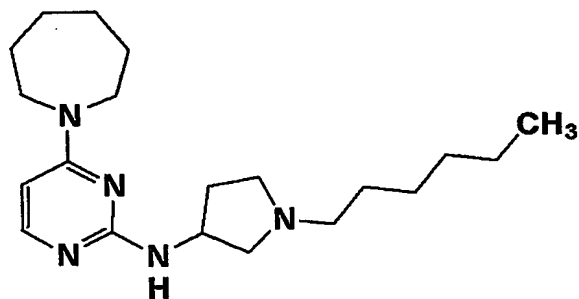
HPLC条件: B。

実施例7 (217)

2-(1-ヘキシルピロリジン-3-イルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1067】

【化411】



【1068】

HPLC保持時間(分): 4.63;

MS (m/z): 346 (M + H)<sup>+</sup>;

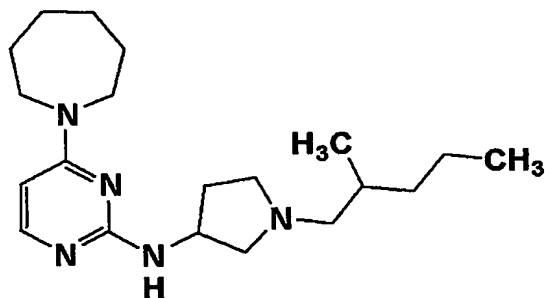
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (218)

2- [1- (2-メチルペンチル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1069】

【化412】



【1070】

HPLC 保持時間 (分) : 4.56 ;

MS ( $m/z$ ) : 346 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

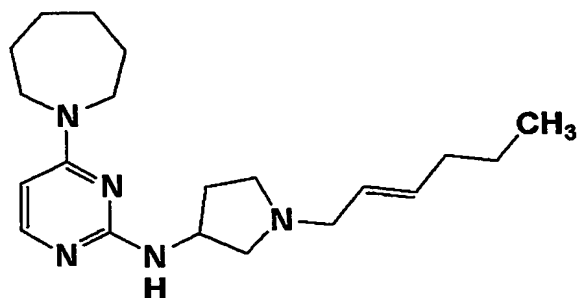
HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (219)

2- [1- [ (2E) -2-ヘキセニル] ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1071】

【化413】



【1072】

HPLC 保持時間 (分) : 4.45 ;

MS ( $m/z$ ) : 344 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

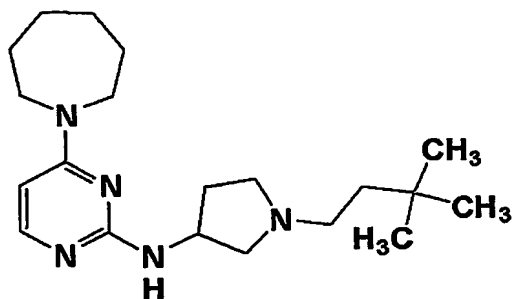
HPLC条件: B。

実施例 7 (220)

2-[1-(3,3-ジメチルブチル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1073】

【化414】



【1074】

HPLC保持時間(分): 4.44;

MS(m/z): 346 (M + H)<sup>+</sup>;

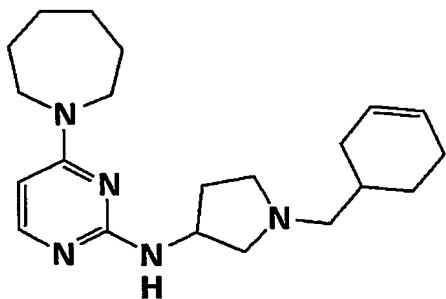
HPLC条件: B。

実施例 7 (221)

2-[1-(1,2,3,4-テトラヒドロベンゼン-2-イルメチル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1075】

【化415】



【1076】

HPLC保持時間(分): 4.39;

MS ( $m/z$ ): 356 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

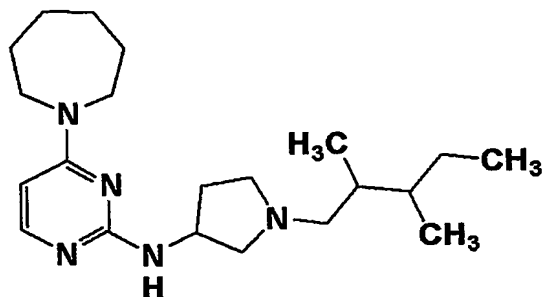
HPLC 条件: B。

実施例 7 (222)

2-[1-(2,3-ジメチルペンチル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(  
(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1077】

【化416】



【1078】

HPLC 保持時間 (分): 4.70;

MS ( $m/z$ ): 360 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

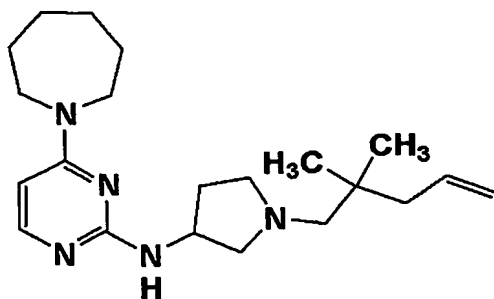
HPLC 条件: B。

実施例 7 (223)

2-[1-(2,2-ジメチル-4-ペンテニル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(  
(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1079】

【化417】



【1080】

HPLC 保持時間 (分) : 4.62 ;

MS ( $m/z$ ) : 358 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

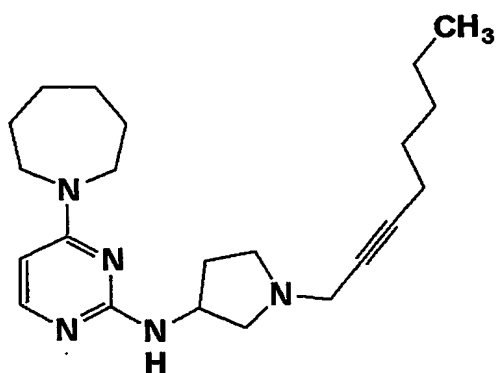
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (224)

2- [1- (2-オクチニル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1081】

【化 418】



【1082】

HPLC 保持時間 (分) : 4.53 ;

MS ( $m/z$ ) : 370 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

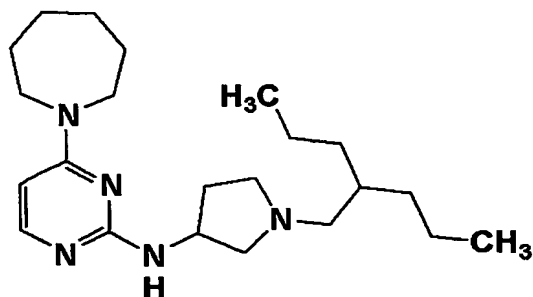
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (225)

2- [1- (2-プロピルペンチル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1083】

## 【化 4 1 9】



## 【1084】

HPLC 保持時間 (分) : 4.97 ;

MS ( $m/z$ ) : 374 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

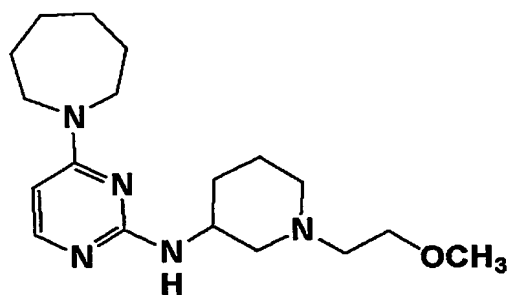
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (226)

2-[1-(2-メトキシエチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4-(パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

## 【1085】

## 【化 4 2 0】



## 【1086】

HPLC 保持時間 (分) : 3.56 ;

MS ( $m/z$ ) : 334 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

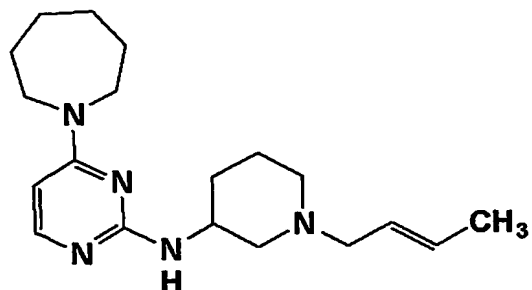
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (227)

2-[1-[ (2E) -2-ブテニル] ピペリジン-3-イルアミノ] -4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

## 【1087】

## 【化 4 2 1】



【1088】

HPLC 保持時間 (分) : 4.10 ;

MS ( $m/z$ ) : 659 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 330 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

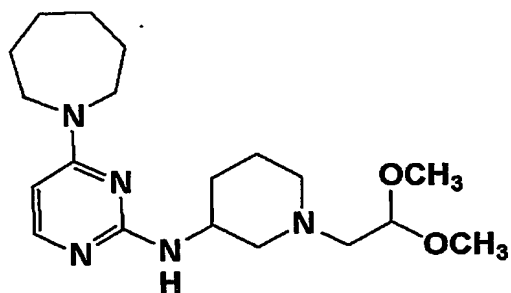
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (228)

2 - [1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 -  
(パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【1089】

## 【化 4 2 2】



【1090】

HPLC 保持時間 (分) : 3.56 ;

MS ( $m/z$ ) : 364 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

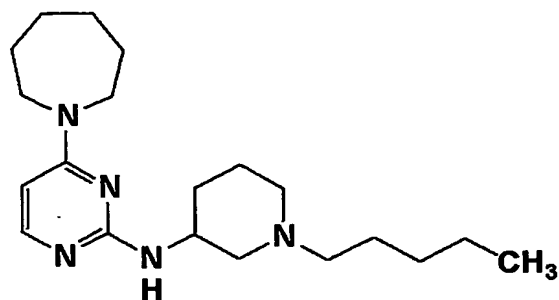
実施例 7 (229)

2 - (1 - ペンチルピペリジン - 3 - イルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン  
- 1 - イル) ピリミジン

【1091】



## 【化 4 2 3】



## 【1092】

HPLC 保持時間 (分) : 4.45 ;

MS (m/z) : 346 (M + H)<sup>+</sup> ;

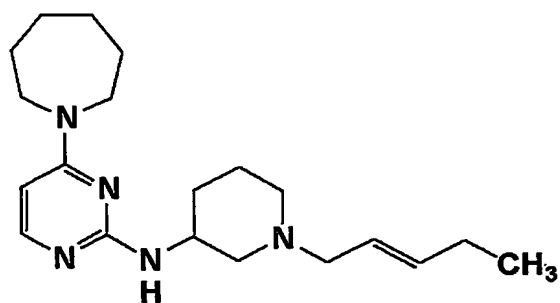
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (230)

2-[1-[(2E)-2-pentenyl]piperidin-3-ylamino]-4-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine

## 【1093】

## 【化 4 2 4】



## 【1094】

HPLC 保持時間 (分) : 4.29 ;

MS (m/z) : 344 (M + H)<sup>+</sup> ;

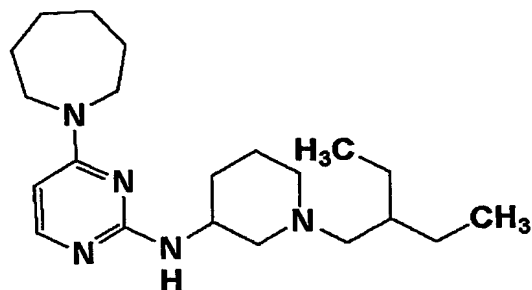
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (231)

2-[1-(2-ethylbutyl)piperidin-3-ylamino]-4-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine

【1095】

【化425】



【1096】

HPLC 保持時間 (分) : 4.77 ;

MS (m/z) : 719 (2M + H)<sup>+</sup>, 360 (M + H)<sup>+</sup> ;

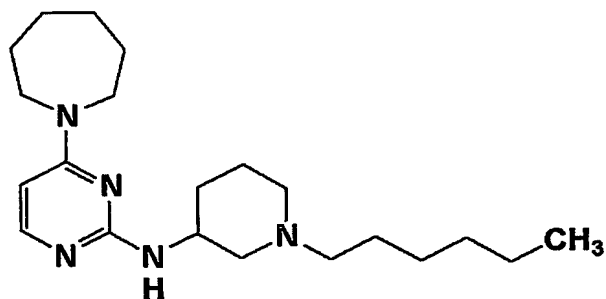
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (232)

2 - (1 - ヘキシルピペリジン - 3 - イルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン  
- 1 - イル) ピリミジン

【1097】

【化426】



【1098】

HPLC 保持時間 (分) : 4.73 ;

MS (m/z) : 719 (2M + H)<sup>+</sup>, 360 (M + H)<sup>+</sup> ;

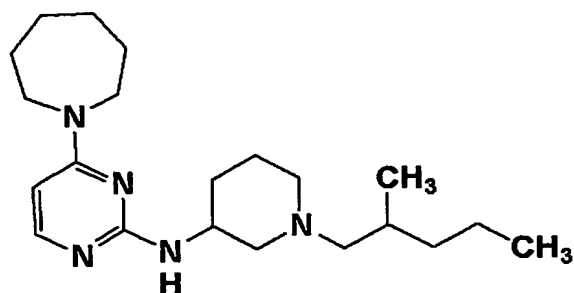
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (233)

2 - [1 - (2 - メチルペンチル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パー  
ヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【1099】

【化427】



【1100】

HPLC保持時間 (分) : 4.77 ;

MS ( $m/z$ ) : 719 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 360 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

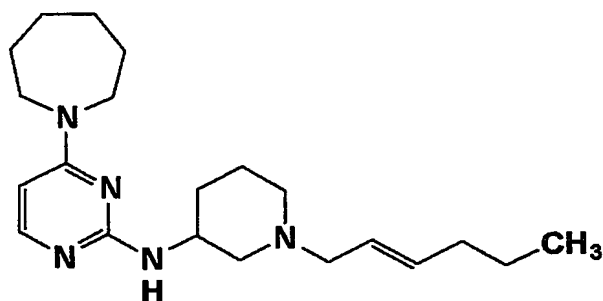
HPLC条件 : B。

実施例 7 (234)

2- [1- [(2E)-2-ヘキセニル] ピペリジン-3-イルアミノ] -4-  
(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1101】

【化428】



【1102】

HPLC保持時間 (分) : 4.51 ;

MS ( $m/z$ ) : 358 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

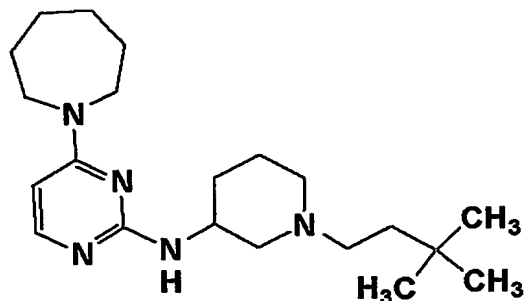
HPLC条件 : B。

実施例 7 (235)

2- [1- (3, 3-ジメチルブチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4-  
(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1103】

【化429】



【1104】

HPLC保持時間 (分) : 4.50 ;

MS ( $m/z$ ) : 360 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

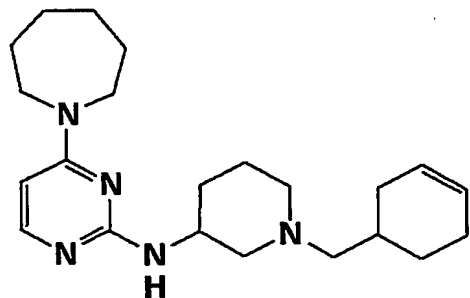
HPLC条件 : B。

実施例 7 (236)

2 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロベンゼン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【1105】

【化430】



【1106】

HPLC保持時間 (分) : 4.54 ;

MS ( $m/z$ ) : 739 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 370 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件 : B。

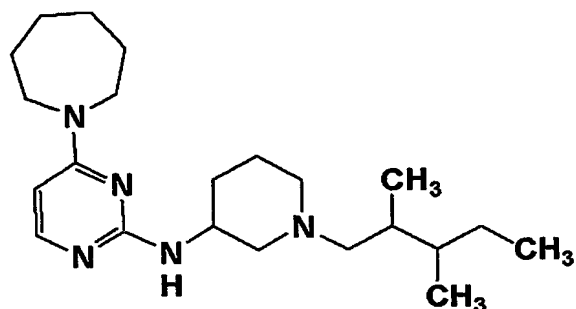
実施例 7 (237)

2 - [1 - (2, 3 - ジメチルペンチル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 -

(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1107】

【化431】



【1108】

HPLC保持時間(分): 4.96;

MS ( $m/z$ ): 747 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 374 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

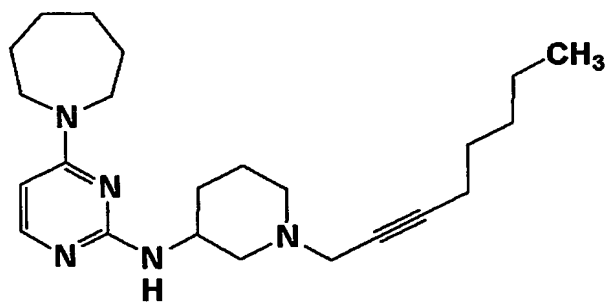
HPLC条件: B。

実施例7 (238)

2-[1-(2-オクチニル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1109】

【化432】



【1110】

HPLC保持時間(分): 4.59;

MS ( $m/z$ ): 384 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

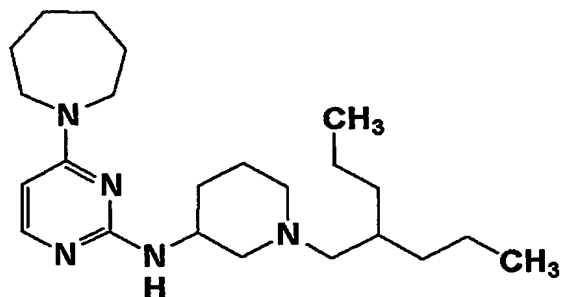
HPLC条件: B。

実施例7 (239)

2-[1-(2-プロピルペンチル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1111】

【化433】



【1112】

HPLC保持時間(分): 5.09;

MS (m/z): 775 (2M + H)<sup>+</sup>, 388 (M + H)<sup>+</sup>;

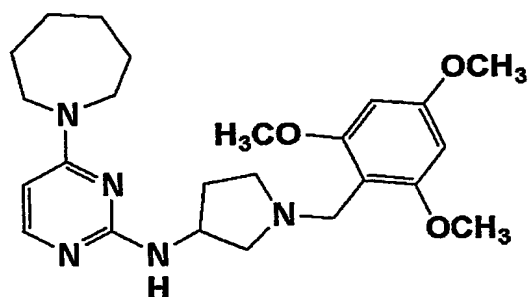
HPLC条件: B。

実施例7 (240)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(2,4,6-トリメトキシベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

【1113】

【化434】



【1114】

HPLC保持時間(分): 4.19;

MS (m/z): 442 (M + H)<sup>+</sup>;

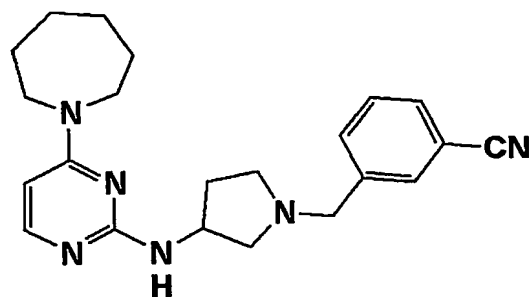
HPLC条件: B。

実施例7 (241)

2-[1-(3-シアノベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1115】

【化435】



【1116】

HPLC保持時間(分): 3.86;

MS ( $m/z$ ): 753 ( $2M + H$ ), 377 ( $M + H$ );

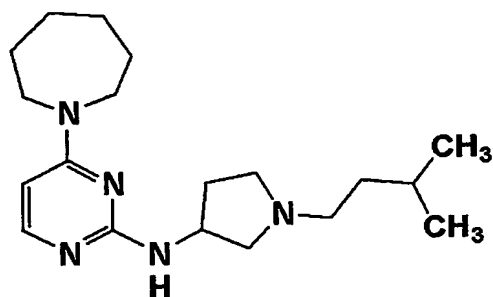
HPLC条件: B。

実施例7(242)

2-[1-(3-メチルブチル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1117】

【化436】



【1118】

HPLC保持時間(分): 4.33;

MS ( $m/z$ ): 332 ( $M + H$ );

HPLC条件: B。

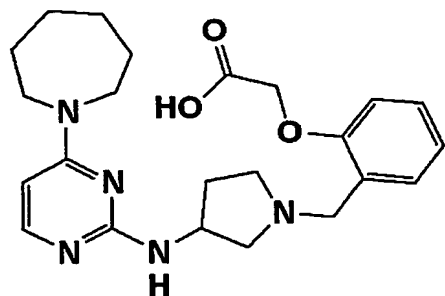
実施例7(243)

2-[1-(2-カルボキシメチルオキシベンジル)ピロリジン-3-イルアミ

ノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1119】

【化437】



【1120】

HPLC保持時間(分): 3.00;

MS ( $m/z$ ): 851 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 426 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

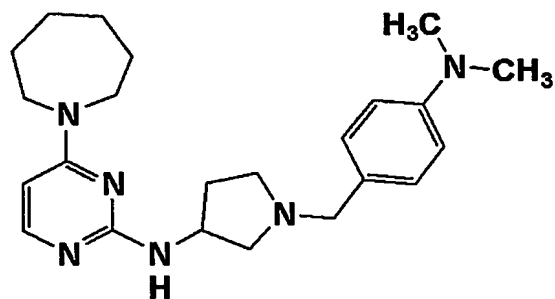
HPLC条件: B。

実施例7 (244)

2 - [1 - (4-ジメチルアミノベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] - 4 -  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1121】

【化438】



【1122】

HPLC保持時間(分): 4.00;

MS ( $m/z$ ): 395 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

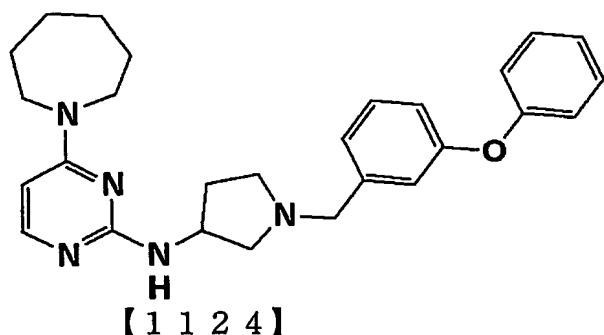
実施例7 (245)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [1 - (3-フェノキシベンジル)  
) ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン



【1123】

【化439】



【1124】

HPLC保持時間(分): 4.37;

MS ( $m/z$ ): 444 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

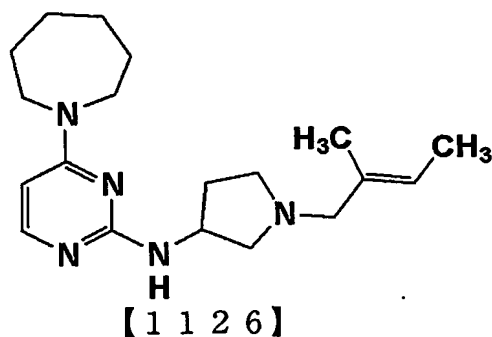
HPLC条件: B。

実施例7 (246)

2-[1-[ (2E)-2-メチルブテニル] ピロリジン-3-イルアミノ] -  
4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1125】

【化440】



【1126】

HPLC保持時間(分): 4.21;

MS ( $m/z$ ): 330 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

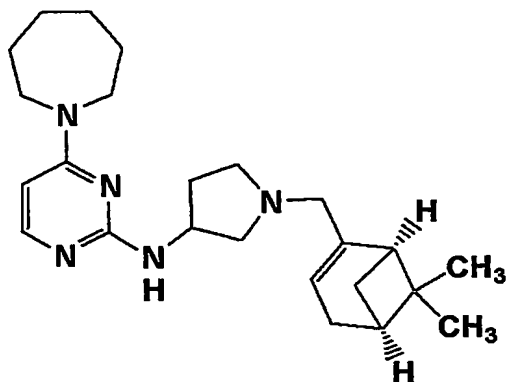
HPLC条件: B。

実施例7 (247)

2-[1-[ (1R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-  
エン-2-イルメチル] ピロリジン-3-イルアミノ] -4-(パーヒドロアゼ  
ピン-1-イル) ピリミジン

【1127】

【化441】



【1128】

HPLC保持時間 (分) : 4.87 ;

MS (m/z) : 396 (M + H)<sup>+</sup> ;

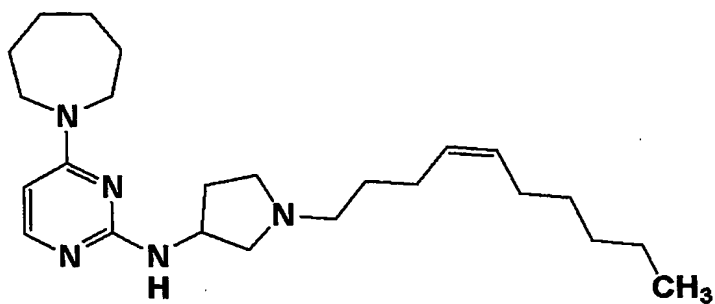
HPLC条件 : B。

実施例 7 (248)

2-[1-[(4Z)-デセニル]ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パー  
ヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1129】

【化442】



【1130】

HPLC保持時間 (分) : 5.34 ;

MS (m/z) : 400 (M + H)<sup>+</sup> ;

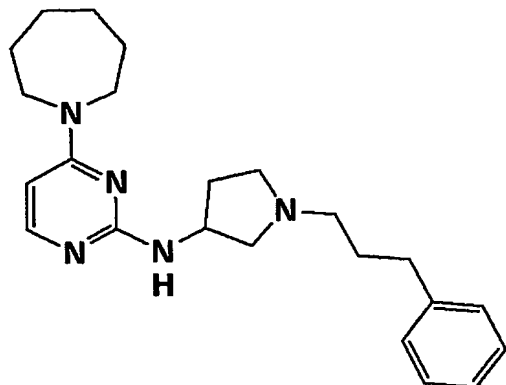
HPLC条件 : B。

実施例 7 (249)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-3-イルアミノ]ピリミジン

【1131】

【化443】



【1132】

HPLC保持時間(分): 4.30;

MS(m/z): 380 (M + H)<sup>+</sup>;

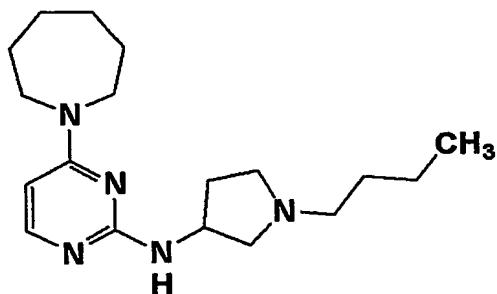
HPLC条件: B。

実施例7(250)

2-(1-ブチルピロリジン-3-イルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1133】

【化444】



【1134】

HPLC保持時間(分): 4.19;

MS(m/z): 318 (M + H)<sup>+</sup>;

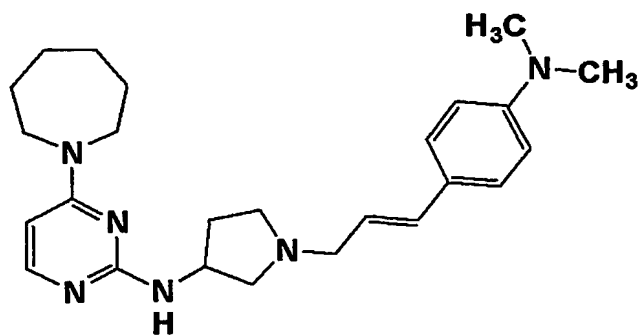
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (251)

2- [1- [(2E)-3-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-プロペニル]  
] ピロリジン-3-イルアミノ] -4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリ  
ミジン

【1135】

【化445】



【1136】

HPLC 保持時間 (分) : 4.01 ;

MS ( $m/z$ ) : 421 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

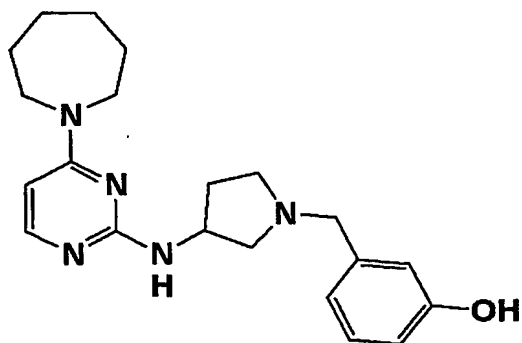
HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (252)

2- [1- (3-ヒドロキシベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1137】

【化446】



【1138】

HPLC 保持時間 (分) : 3.38 ;

MS ( $m/z$ ): 735 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 368 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

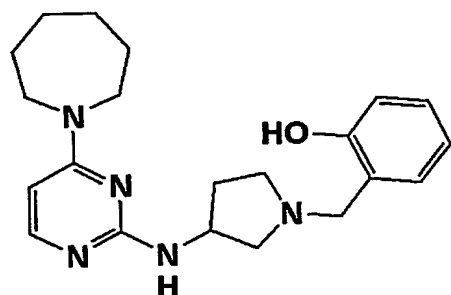
HPLC 条件: B。

実施例 7 (253)

2-[1-(2-ヒドロキシベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1139】

【化447】



【1140】

HPLC 保持時間 (分): 3.97;

MS ( $m/z$ ): 735 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 368 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

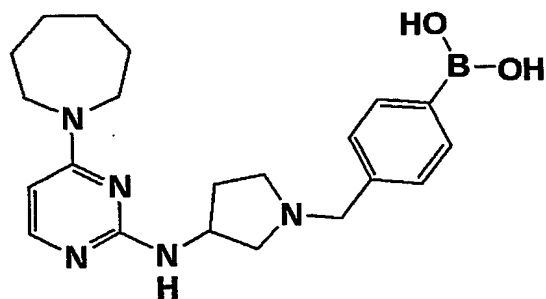
HPLC 条件: B。

実施例 7 (254)

2-[1-(4-ボロノベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1141】

【化448】



【1142】

HPLC 保持時間 (分): 3.03;

MS ( $m/z$ ): 396 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

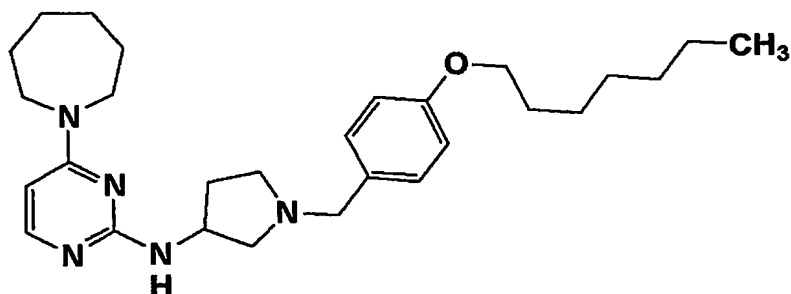
HPLC条件: B。

実施例 7 (255)

2-[1-(4-ヘプチルオキシベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1143】

【化449】



【1144】

HPLC保持時間(分): 5.16;

MS (m/z): 466 (M + H)<sup>+</sup>, 398;

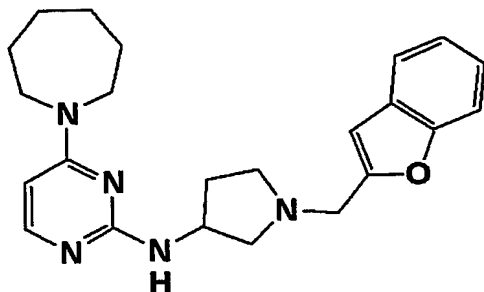
HPLC条件: B。

実施例 7 (256)

2-[1-(ベンゾフラン-2-イルメチル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1145】

【化450】



【1146】

HPLC保持時間(分): 4.08;

MS (m/z): 392 (M + H)<sup>+</sup>;

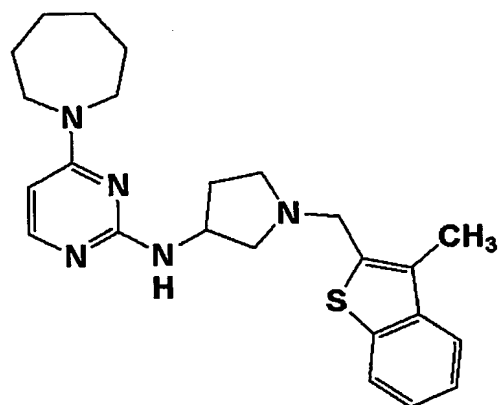
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (257)

2-[1-(3-メチルベンズチオフェン-2-イルメチル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1147】

【化451】



【1148】

HPLC保持時間(分): 4.37;

MS ( $m/z$ ): 843 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 422 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

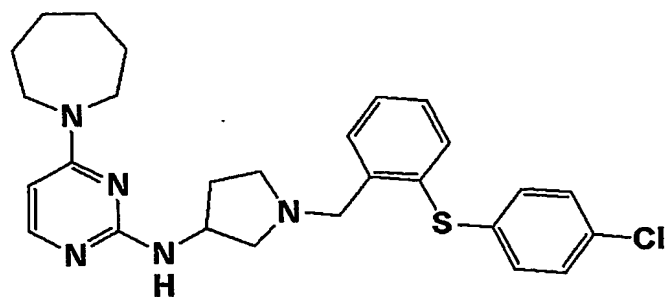
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (258)

2-[1-[2-(4-クロロフェニルチオ)ベンジル]ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1149】

【化452】



【1150】

HPLC保持時間(分): 4.85;

MS ( $m/z$ ): 496, 494 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 398;

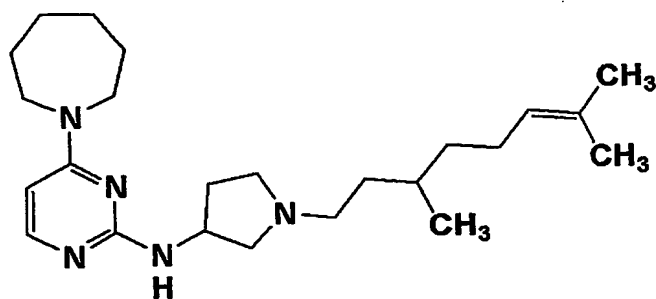
HPLC条件: B。

実施例 7 (259)

2-[1-(3,7-ジメチル-6-オクテニル)ピロリジン-3-イルアミノ]  
]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1151】

【化453】



【1152】

HPLC保持時間 (分) : 5.10 ;

MS ( $m/z$ ) : 400 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

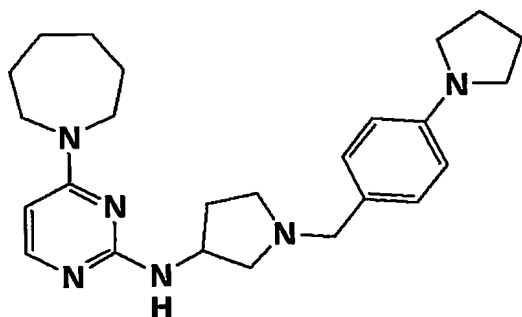
HPLC条件: B。

実施例 7 (260)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(4-ピロリジノベンジル)  
]ピロリジン-3-イルアミノ]ピリミジン

【1153】

【化454】



【1154】

HPLC保持時間 (分) : 4.46 ;

MS ( $m/z$ ) : 421 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;



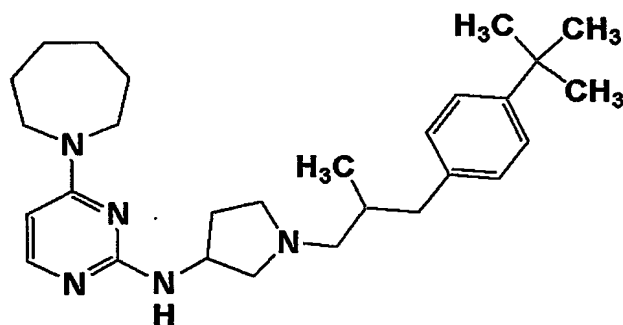
HPLC条件: B。

実施例 7 (261)

2-[1-[2-メチル-3-(4-tert-ブチルフェニル)プロピル]ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1155】

【化455】



【1156】

HPLC保持時間 (分) : 5.03;

MS (m/z) : 450 (M + H)<sup>+</sup>;

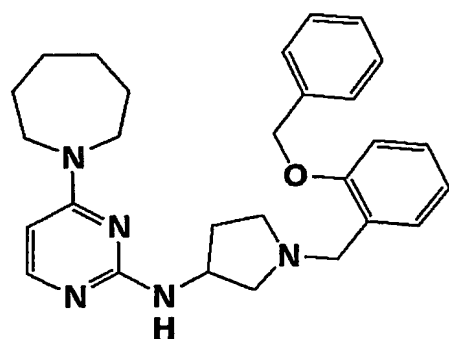
HPLC条件: B。

実施例 7 (262)

2-[1-(2-ベンジルオキシベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1157】

【化456】



【1158】

HPLC保持時間 (分) : 4.37;

MS ( $m/z$ ): 458 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

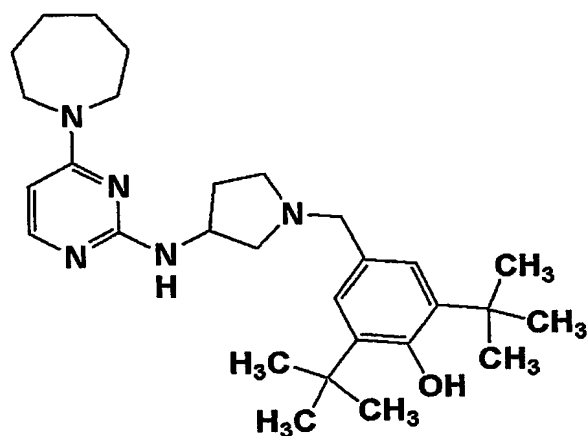
HPLC条件: B。

実施例 7 (263)

2-[1-[3, 5-ジ-(*t*-ブチル)-4-ヒドロキシベンジル]ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1159】

【化457】



【1160】

HPLC保持時間 (分): 4.63;

MS ( $m/z$ ): 480 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

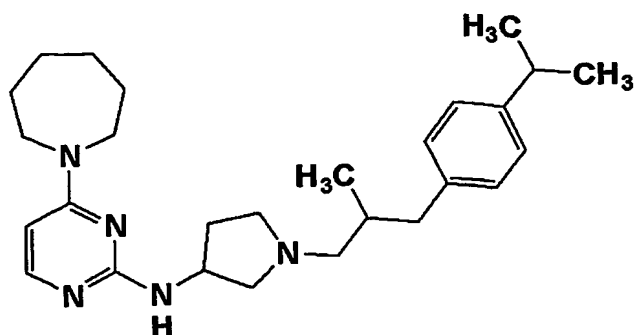
HPLC条件: B。

実施例 7 (264)

2-[1-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチルプロピル]ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1161】

## 【化 458】



## 【1162】

HPLC 保持時間 (分) : 4.94 ;

MS ( $m/z$ ) : 436 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

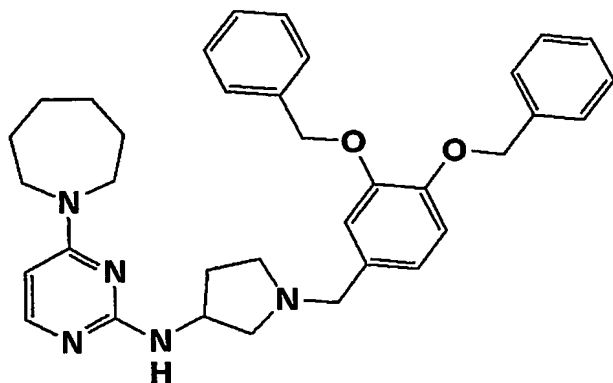
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (265)

2- [1- [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) ベンジル] ピロリジン-3-イル  
アミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

## 【1163】

## 【化 459】



## 【1164】

HPLC 保持時間 (分) : 4.48 ;

MS ( $m/z$ ) : 564 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

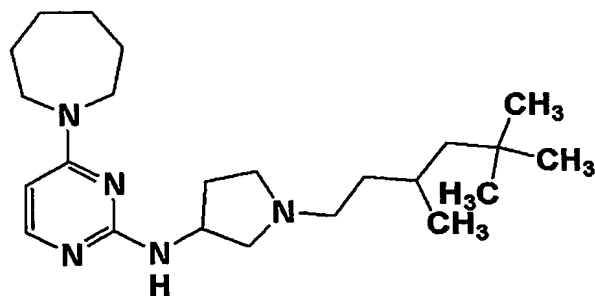
実施例 7 (266)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [1- (3, 5, 5-トリメチル

ヘキシル) ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

【1165】

【化460】



【1166】

HPLC保持時間 (分) : 5.11 ;

MS (m/z) : 388 (M + H)<sup>+</sup> ;

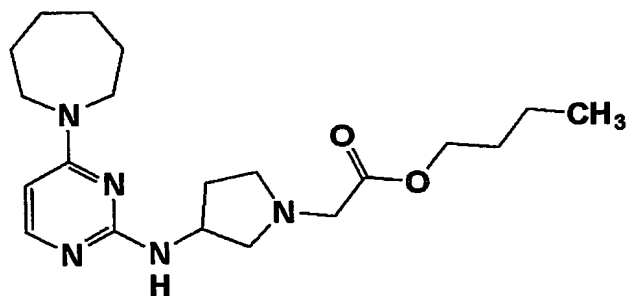
HPLC条件 : B。

実施例 7 (267)

2- [1- (ブトキシカルボニルメチル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4-  
(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1167】

【化461】



【1168】

HPLC保持時間 (分) : 3.91 ;

MS (m/z) : 376 (M + H)<sup>+</sup>, 260 ;

HPLC条件 : B。

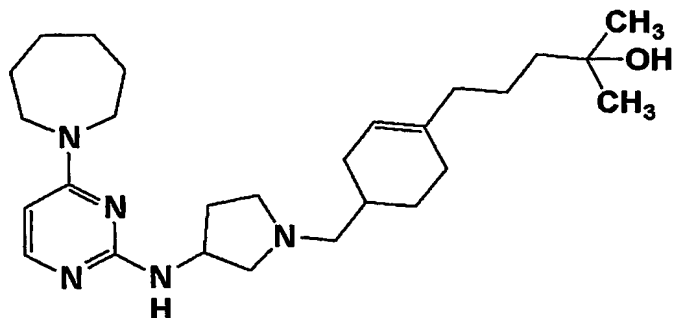
実施例 7 (268)

2- [1- [5- (4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル) -1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロベンゼン-2-イルメチル] ピロリジン-3-イルアミノ] -4-

(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1169】

【化462】



【1170】

HPLC 保持時間 (分) : 4.26 ;

MS ( $m/z$ ) : 456 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

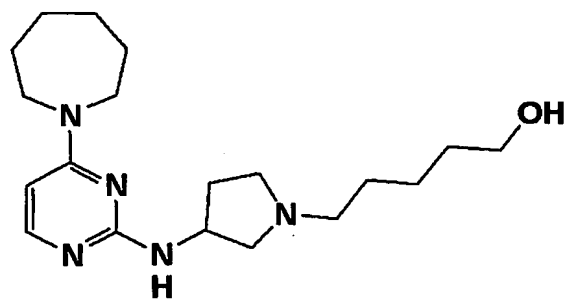
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (269)

2- [1- (5-ヒドロキシペンチル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1171】

【化463】



【1172】

HPLC 保持時間 (分) : 3.45 ;

MS ( $m/z$ ) : 348 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

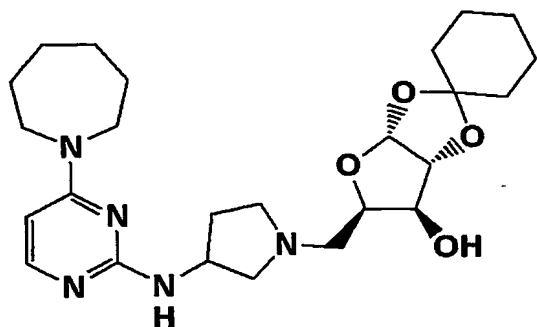
実施例 7 (270)

2- [1- [ (1R, 2S, 3R, 5R) -2-ヒドロキシ-4, 6, 8-トリ

オキサスピロピシクロ [3.3.0] オクタン-7, 1'-シクロヘキサン-3-イルメチル] ピロリジン-3-イルアミノ] -4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1173】

【化464】



【1174】

HPLC保持時間(分): 3.77;

MS ( $m/z$ ): 474 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

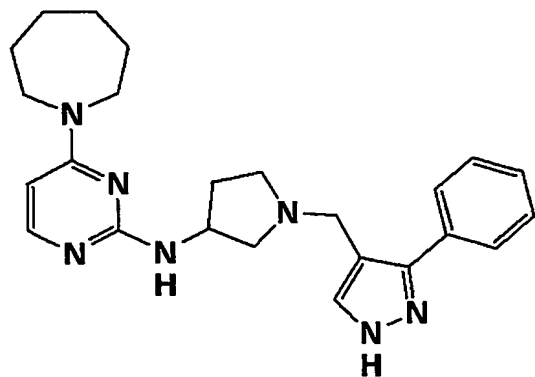
HPLC条件: B。

実施例7 (271)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(3-フェニルピラゾール-4-イルメチル)ピロリジン-3-イルアミノ]ピリミジン

【1175】

【化465】



【1176】

HPLC保持時間(分): 3.69;

MS ( $m/z$ ): 835 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 418 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

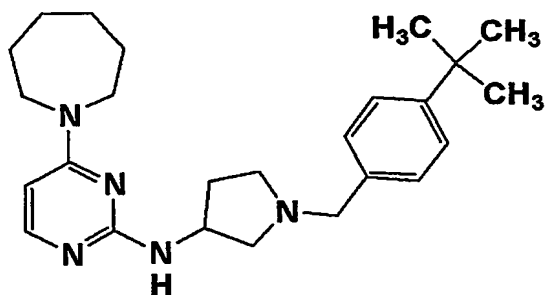
HPLC条件: B。

実施例 7 (272)

2-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1177】

【化466】



【1178】

HPLC保持時間 (分): 4.54;

MS ( $m/z$ ): 408 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

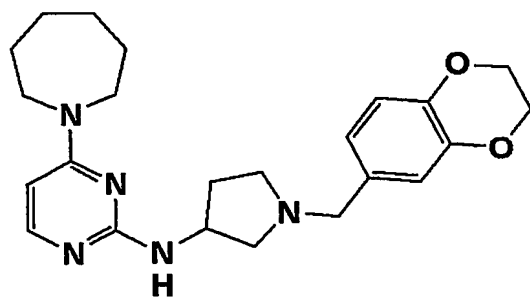
HPLC条件: B。

実施例 7 (273)

2-[1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イルメチル)ピロリジン-3-イル  
アミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1179】

【化467】



【1180】

HPLC保持時間 (分): 3.88;

MS ( $m/z$ ): 410 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

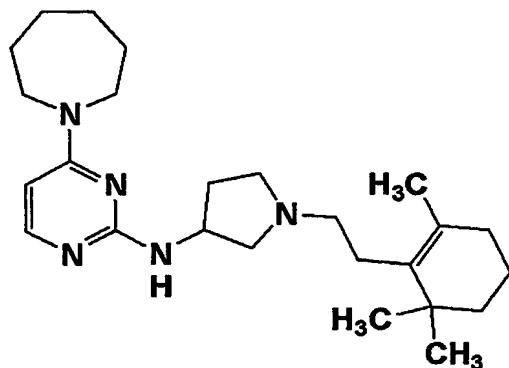
HPLC条件: B。

実施例 7 (274)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-[2-(1,3,3-トリメチルテトラヒドロベンゼン-2-イル)エチル]ピロリジン-3-イルアミノ]ピリミジン

【1181】

【化468】



【1182】

HPLC保持時間 (分): 5.23;

MS ( $m/z$ ): 412 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

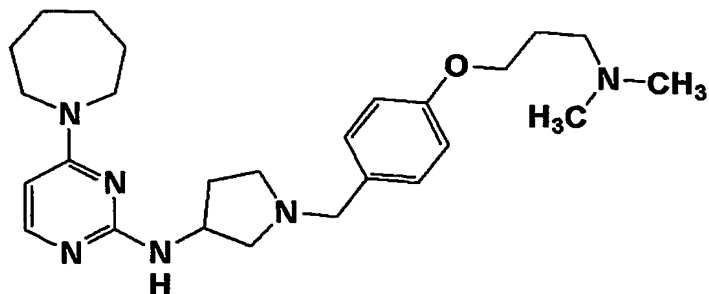
HPLC条件: B。

実施例 7 (275)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-[4-(3-ジメチルアミノプロピルオキシ)ベンジル]ピロリジン-3-イルアミノ]ピリミジン

【1183】

【化469】



【1184】



HPLC 保持時間 (分) : 4.08 ;

MS ( $m/z$ ) : 453 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

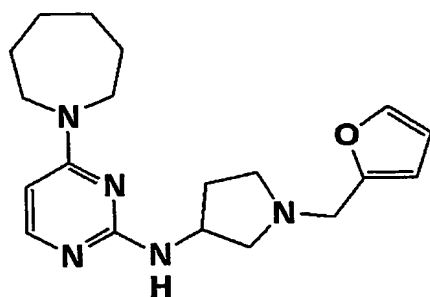
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (276)

2- [1- (2-フリルメチル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1185】

【化470】



【1186】

HPLC 保持時間 (分) : 3.78 ;

MS ( $m/z$ ) : 342 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

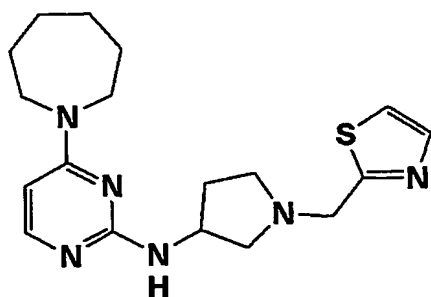
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (277)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [1- (2-チアゾリルメチル) ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

【1187】

【化471】



【1188】

HPLC 保持時間 (分) : 3.56 ;

MS ( $m/z$ ): 359 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

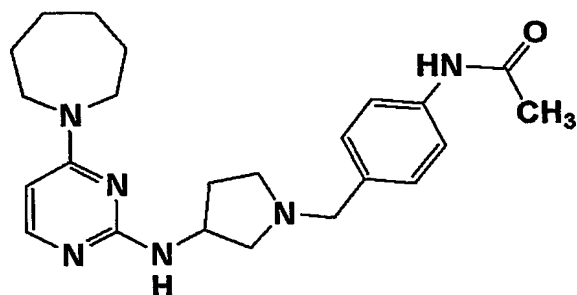
HPLC条件: B。

実施例 7 (278)

2-[1-(4-アセチルアミノベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1189】

【化472】



【1190】

HPLC保持時間 (分): 3.47;

MS ( $m/z$ ): 817 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 409 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

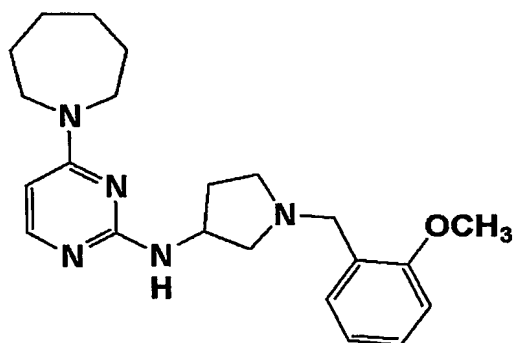
HPLC条件: B。

実施例 7 (279)

2-[1-(2-メトキシベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1191】

【化473】



【1192】

HPLC保持時間 (分): 4.06;

MS ( $m/z$ ): 382 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

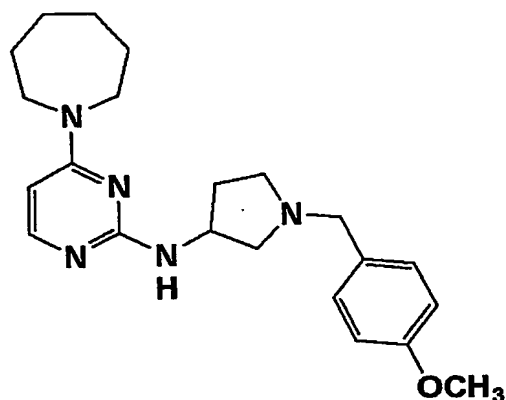
HPLC条件: B。

実施例 7 (280)

2-[1-(4-メトキシベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1193】

【化474】



【1194】

HPLC保持時間 (分): 3.95;

MS ( $m/z$ ): 382 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

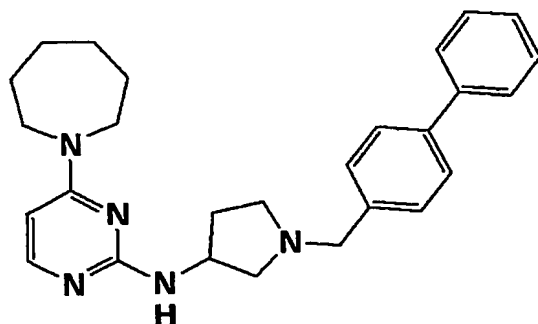
HPLC条件: B。

実施例 7 (281)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(4-フェニルベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ]ピリミジン

【1195】

【化475】



【1196】

HPLC保持時間(分): 4.41;

MS ( $m/z$ ): 855 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 428 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

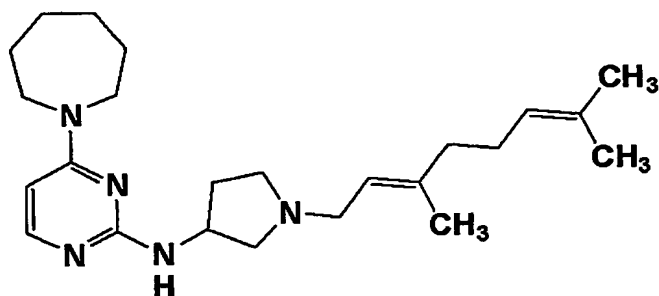
HPLC条件: B。

実施例7(282)

2-[1-( (2E)-3,7-ジメチル-2,6-オクタジエニル) ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1197】

【化476】



【1198】

HPLC保持時間(分): 4.94;

MS ( $m/z$ ): 398 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

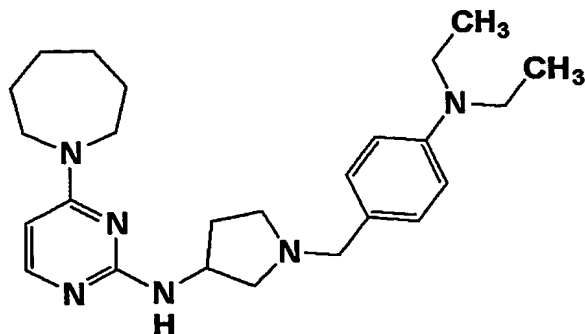
HPLC条件: B。

実施例7(283)

2-[1-(4-ジエチルアミノベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1199】

【化477】



## 【1200】

HPLC保持時間(分): 4.44;

MS ( $m/z$ ): 423 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

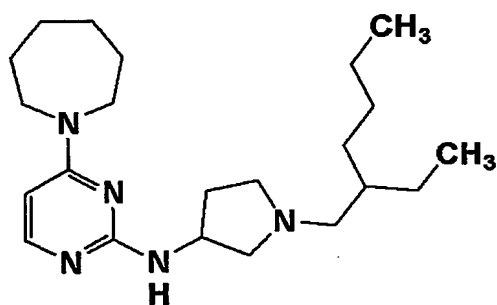
HPLC条件: B。

実施例 7 (284)

2-[1-(2-エチルヘキシル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パー  
ヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

## 【1201】

## 【化478】



## 【1202】

HPLC保持時間(分): 4.99;

MS ( $m/z$ ): 374 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

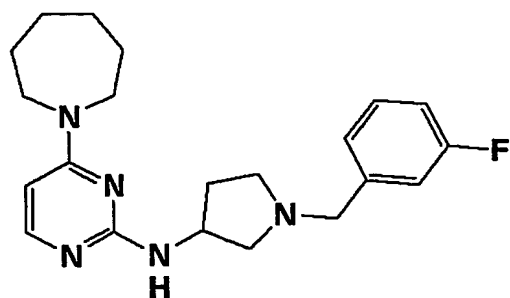
HPLC条件: B。

実施例 7 (285)

2-[1-(3-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パー  
ヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

## 【1203】

## 【化479】



## 【1204】

HPLC 保持時間 (分) : 4.04 ;

MS ( $m/z$ ) : 370 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

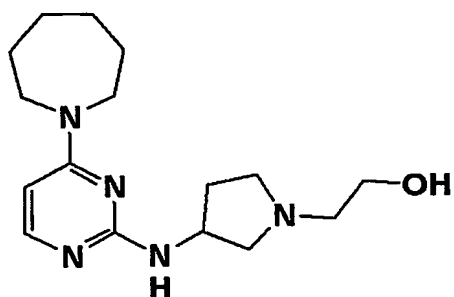
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (286)

2- [1- (2-ヒドロキシエチル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パー  
-ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1205】

【化480】



【1206】

HPLC 保持時間 (分) : 3.27 ;

MS ( $m/z$ ) : 306 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

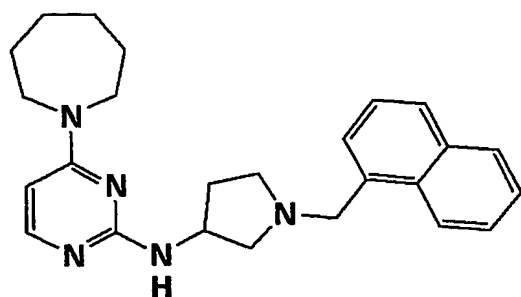
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (287)

2- [1- (1-ナフチルメチル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1207】

【化481】



【1208】

HPLC 保持時間 (分) : 4.33 ;

MS ( $m/z$ ): 402 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

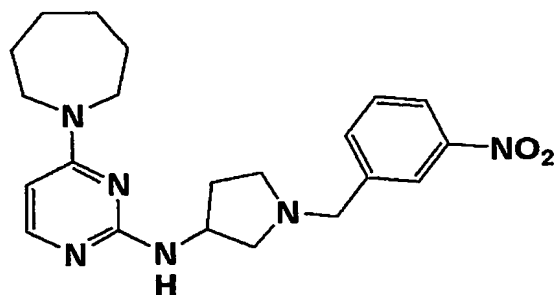
HPLC 条件: B。

実施例 7 (288)

2-[1-(3-ニトロベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1209】

【化482】



【1210】

HPLC 保持時間 (分): 3.93;

MS ( $m/z$ ): 793 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 397 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

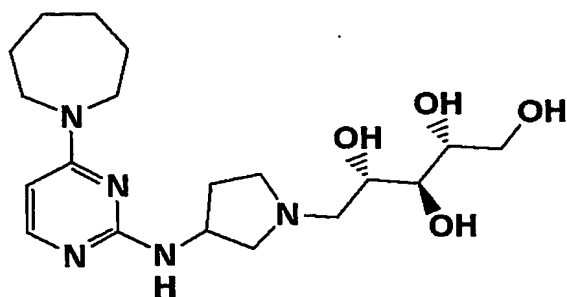
HPLC 条件: B。

実施例 7 (289)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-[(2S, 3S, 4R)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシペンチル]ピロリジン-3-イルアミノ]ピリミジン

【1211】

【化483】



【1212】

HPLC 保持時間 (分): 3.07;

MS ( $m/z$ ): 791 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 396 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

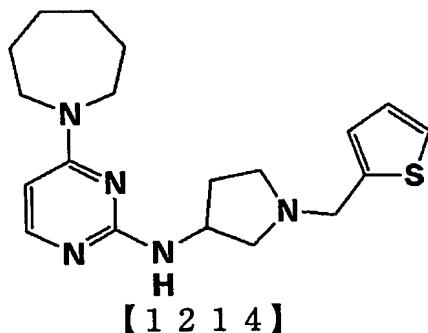
HPLC 条件: B。

実施例 7 (290)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(2-チエニルメチル)ピロリジン-3-イルアミノ]ピリミジン

【1213】

【化484】



HPLC 保持時間 (分): 3.95;

MS ( $m/z$ ): 358 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

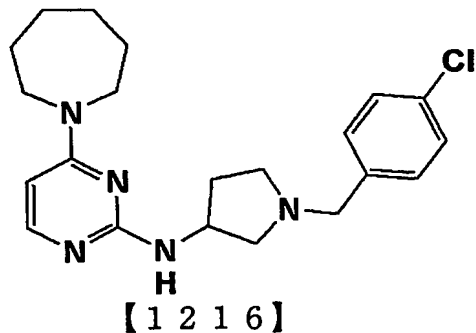
HPLC 条件: B。

実施例 7 (291)

2-[1-(4-クロロベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1215】

【化485】



HPLC 保持時間 (分): 4.21;

MS ( $m/z$ ): 388, 386 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;



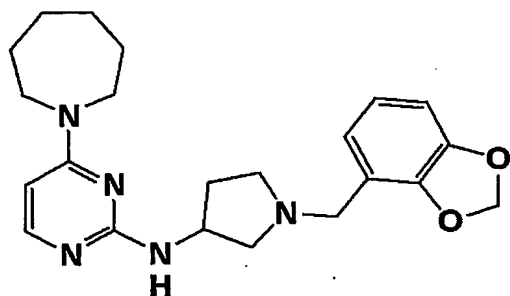
HPLC条件: B。

実施例 7 (292)

2-[1-(1,3-ベンゾジオキサール-4-イルメチル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1217】

【化486】



【1218】

HPLC保持時間(分): 3.93;

MS ( $m/z$ ): 396 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

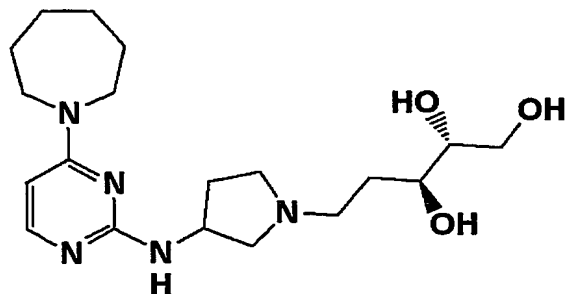
HPLC条件: B。

実施例 7 (293)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-((3S, 4R)-3,4,5-トリヒドロキシペンチル)ピロリジン-3-イルアミノ]ピリミジン

【1219】

【化487】



【1220】

HPLC保持時間(分): 3.14;

MS ( $m/z$ ): 759 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 380 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

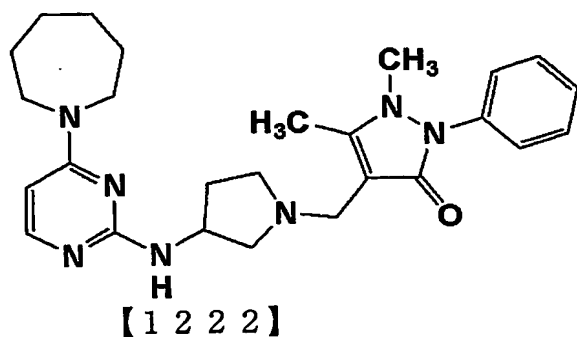
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (294)

2-[1-(2,3-ジメチル-1-フェニル-5-オキソピラゾリン-4-イル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1221】

【化488】



HPLC保持時間(分): 3.49;

MS ( $m/z$ ): 923 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 462 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

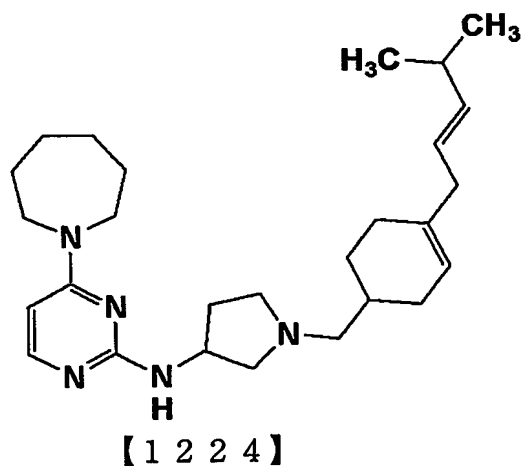
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (295)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-[1-[(2E)-4-メチル-2-ペンテニル]-2,3,4,5-テトラヒドロベンゼン-4-イル]ピロリジン-3-イルアミノ]ピリミジン

【1223】

【化489】



HPLC 保持時間 (分) : 5.43 ;

MS ( $m/z$ ) : 438 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

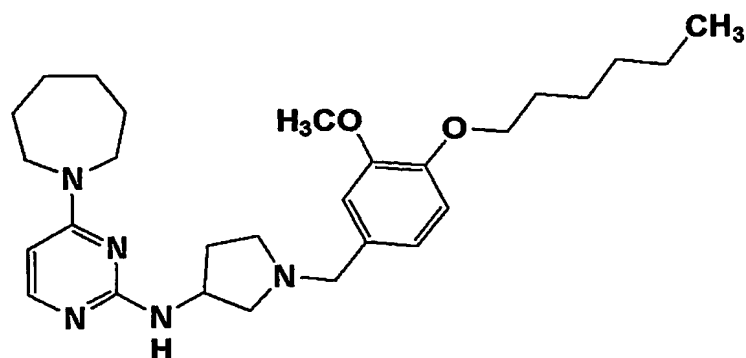
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (296)

2 - [1 - (3 - メトキシ - 4 - ヘキシルオキシベンジル) ピロリジン - 3 - イルアミノ] 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【1225】

【化490】



【1226】

HPLC 保持時間 (分) : 4.59 ;

MS ( $m/z$ ) : 963 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 482 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

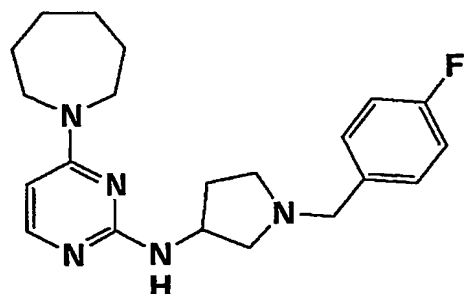
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (297)

4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) - 2 - [1 - (4 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イルアミノ] ピリミジン

【1227】

【化491】



【1228】

HPLC 保持時間 (分) : 4.02 ;

MS ( $m/z$ ) : 370 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

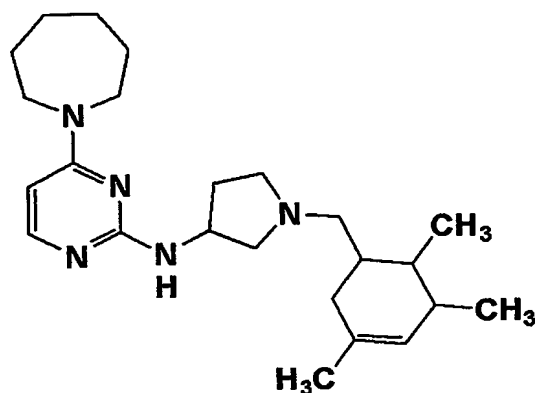
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (298)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [1- (1, 3, 4-トリメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロベンゼン-5-イルメチル) ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

【1229】

【化492】



【1230】

HPLC 保持時間 (分) : 4.98 ;

MS ( $m/z$ ) : 398 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

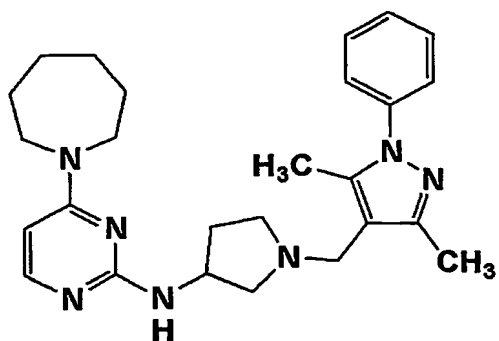
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (299)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [1- (3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル) ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

【1231】

## 【化 4 9 3】



【1 2 3 2】

HPLC 保持時間 (分) : 3.91 ;

MS ( $m/z$ ) : 891 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 446 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

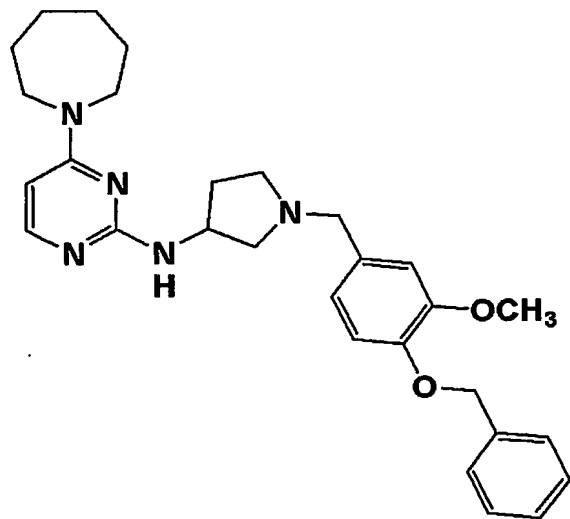
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (300)

2- [1- (4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] 4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1 2 3 3】

## 【化 4 9 4】



【1 2 3 4】

HPLC 保持時間 (分) : 4.19 ;

MS ( $m/z$ ) : 975 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 488 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

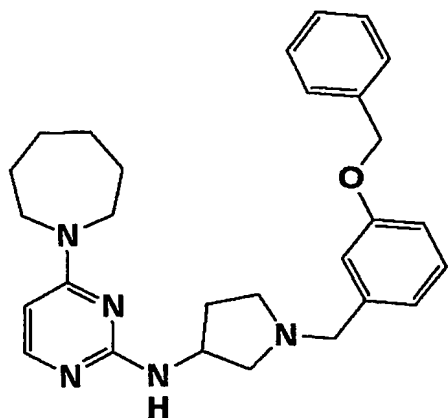
HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (301)

2-[1-(3-ベンジルオキシベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1235】

【化495】



【1236】

HPLC保持時間(分): 4.33;

MS ( $m/z$ ): 458 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

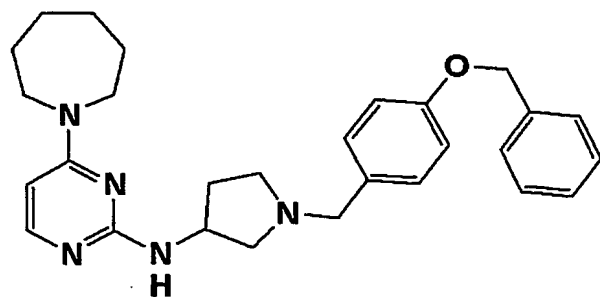
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (302)

2-[1-(4-ベンジルオキシベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1237】

【化496】



【1238】

HPLC保持時間(分): 4.32;

MS ( $m/z$ ): 915 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 458 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

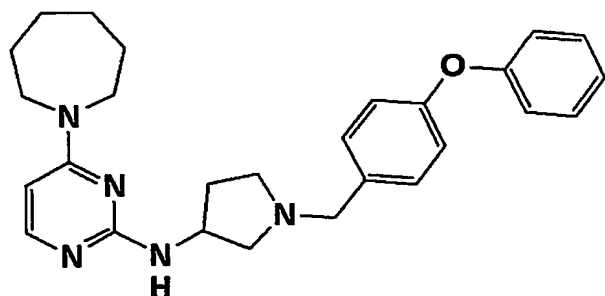
HPLC条件: B。

実施例 7 (303)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(4-フェノキシベンジル)  
ピロリジン-3-イルアミノ]ピリミジン

【1239】

【化497】



【1240】

HPLC保持時間(分): 4.41;

MS (m/z): 887 (2M + H)<sup>+</sup>, 444 (M + H)<sup>+</sup>;

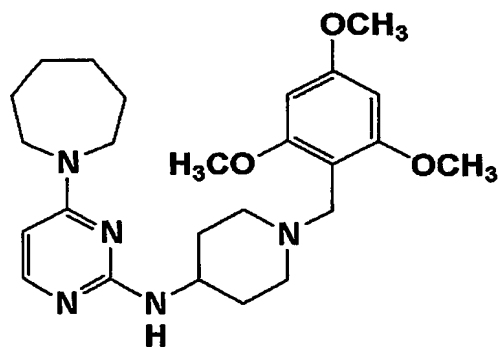
HPLC条件: B。

実施例 7 (304)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(2,4,6-トリメトキシベンジル)ピペリジン-4-イルアミノ]ピリミジン

【1241】

【化498】



【1242】

HPLC保持時間(分): 4.13;

MS (m/z): 911 (2M + H)<sup>+</sup>, 456 (M + H)<sup>+</sup>;

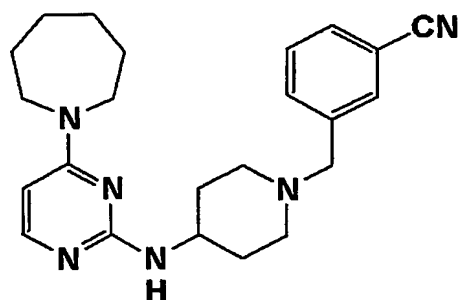
HPLC条件: B。

実施例 7 (305)

2-[1-(3-シアノベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1243】

【化499】



【1244】

HPLC保持時間 (分) : 3.95 ;

MS (m/z) : 781 (2M + H)<sup>+</sup>, 391 (M + H)<sup>+</sup> ;

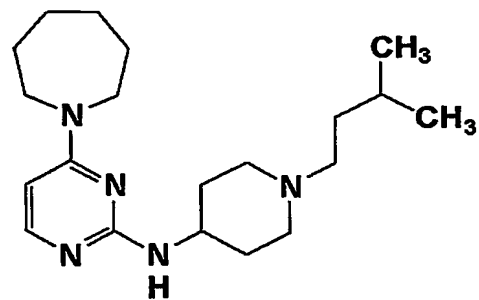
HPLC条件: B。

実施例 7 (306)

2-[1-(3-メチルブチル) ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1245】

【化500】



【1246】

HPLC保持時間 (分) : 4.33 ;

MS (m/z) : 346 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

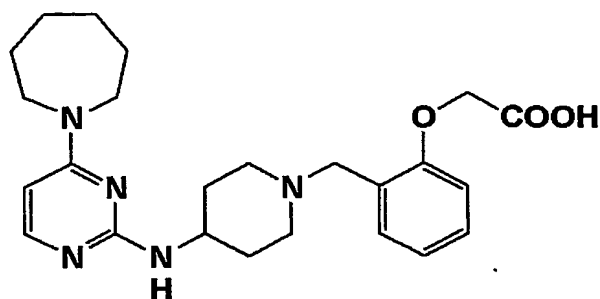


## 実施例 7 (307)

2-[1-(2-カルボキシメトキシベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ]  
-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1247】

【化501】



【1248】

HPLC保持時間(分): 3.03;

MS ( $m/z$ ): 879 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 440 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

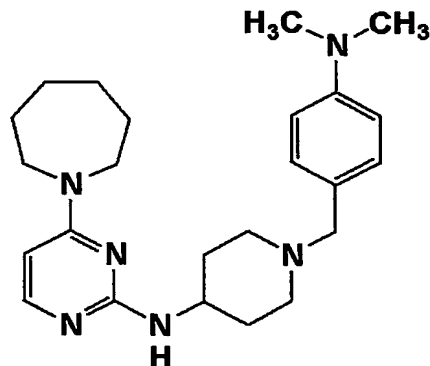
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (308)

2-[1-(4-ジメチルアミノベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ] -4  
-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1249】

【化502】



【1250】

HPLC保持時間(分): 4.19;

MS ( $m/z$ ): 817 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 409 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

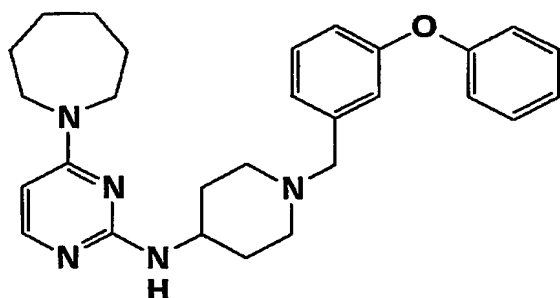
HPLC条件: B。

実施例 7 (309)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(3-フェノキシベンジル)  
)ピペリジン-4-イルアミノ]ピリミジン

【1251】

【化503】



【1252】

HPLC保持時間(分): 4.50;

MS (m/z): 915 (2M + H)<sup>+</sup>, 458 (M + H)<sup>+</sup>;

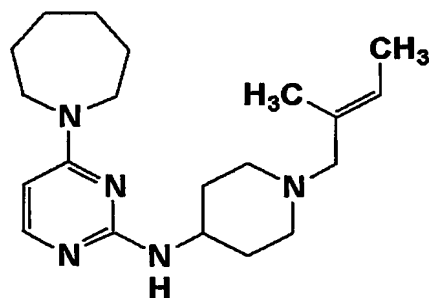
HPLC条件: B。

実施例 7 (310)

2-[1-[(2E)-2-メチル-2-ブテニル]ピペリジン-4-イルアミ  
ノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1253】

【化504】



【1254】

HPLC保持時間(分): 4.37;

MS (m/z): 687 (2M + H)<sup>+</sup>, 344 (M + H)<sup>+</sup>;

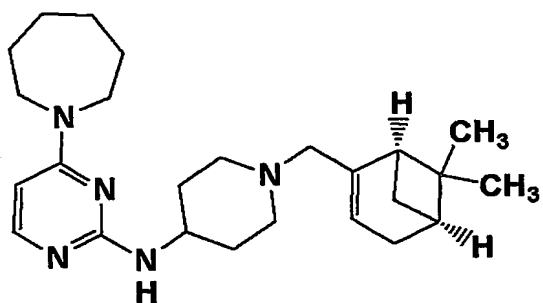
HPLC条件: B。

## 実施例7 (311)

2-[(1R)-1-(6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-エン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1255】

【化505】



【1256】

HPLC保持時間(分): 5.09;

MS (m/z): 819 (2M + H)<sup>+</sup>, 410 (M + H)<sup>+</sup>;

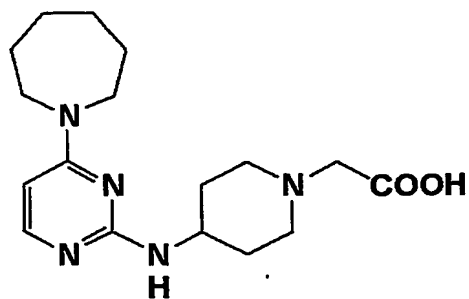
HPLC条件: B。

## 実施例7 (312)

2-[1-カルボキシメチルピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1257】

【化506】



【1258】

HPLC保持時間(分): 2.78;

MS (m/z): 667 (2M + H)<sup>+</sup>, 334 (M + H)<sup>+</sup>;

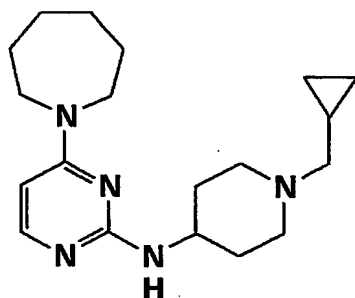
HPLC条件: B。

実施例 7 (313)

2- (1-シクロプロピルメチルピペリジン-4-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1259】

【化507】



【1260】

HPLC保持時間 (分) : 3.97 ;

MS ( $m/z$ ) : 659 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 330 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

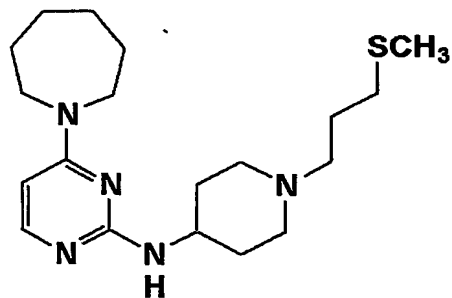
HPLC条件: B。

実施例 7 (314)

2- [1- (3-メチルチオプロピル) ピペリジン-4-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1261】

【化508】



【1262】

HPLC保持時間 (分) : 3.95 ;

MS ( $m/z$ ) : 364 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

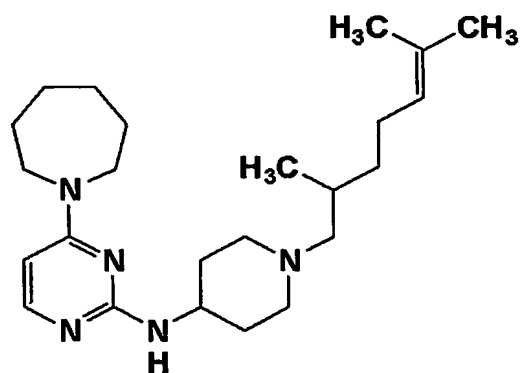
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (315)

2-[1-(2,6-ジメチル-5-ヘプテニル) ピペリジン-4-イルアミノ]  
]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1263】

【化509】



【1264】

HPLC保持時間(分): 5.03;

MS ( $m/z$ ): 799 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 400 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

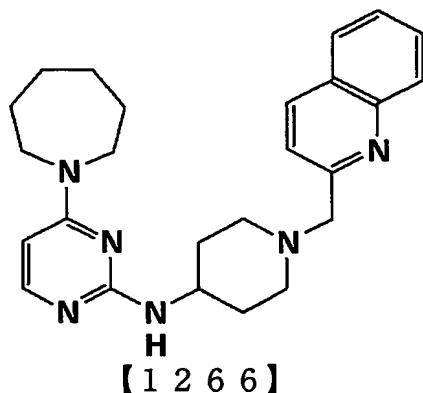
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (316)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(キノリン-2-イルメチル)  
]ピペリジン-4-イルアミノ]ピリミジン

【1265】

【化510】



【1266】

HPLC保持時間(分): 3.93;

MS ( $m/z$ ): 833 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 417 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

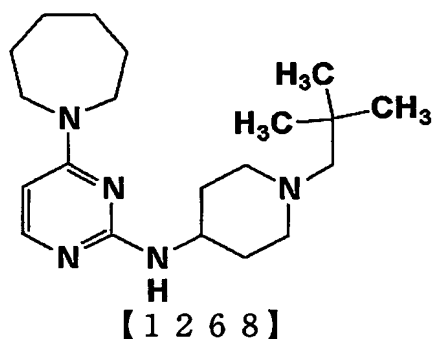
HPLC条件: B。

実施例 7 (317)

2- (1-ネオペンチルピペリジン-4-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1267】

【化511】



HPLC保持時間 (分) : 4.76 ;

MS ( $m/z$ ): 691 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 346 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

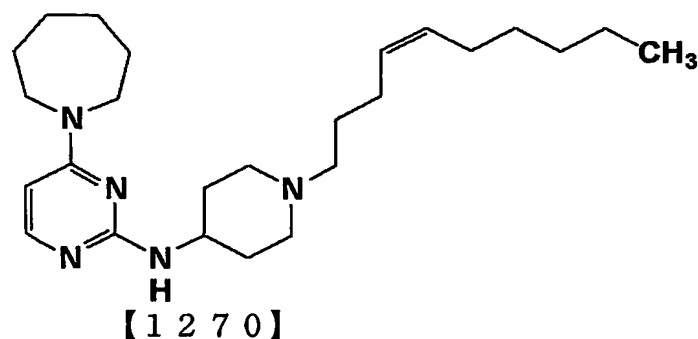
HPLC条件: B。

実施例 7 (318)

2- [1- [ (4Z) -4-デセニル] ピペリジン-4-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1269】

【化512】



HPLC保持時間 (分) : 5.34 ;

MS ( $m/z$ ): 414 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

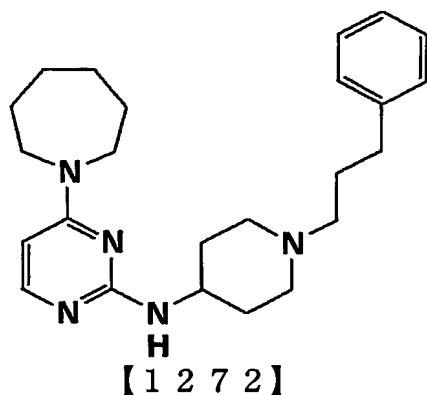
HPLC条件: B。

実施例 7 (319)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-4-イルアミノ]ピリミジン

【1271】

【化513】



HPLC保持時間(分): 4.32;

MS (m/z): 787 (2M + H)<sup>+</sup>, 394 (M + H)<sup>+</sup>;

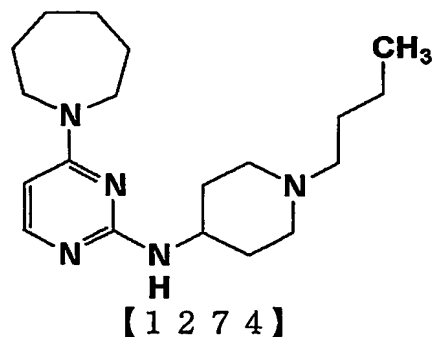
HPLC条件: B。

実施例 7 (320)

2-[1-(3-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1273】

【化514】



HPLC保持時間(分): 4.21;

MS (m/z): 332 (M + H)<sup>+</sup>;

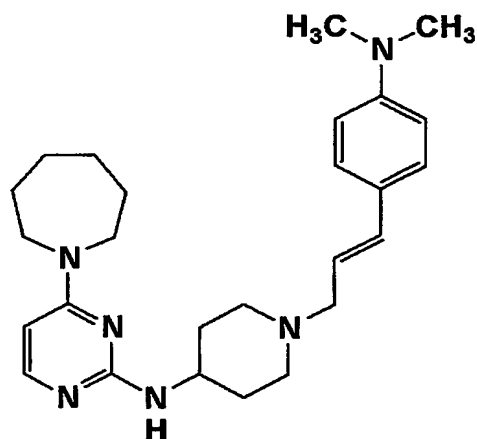
HPLC条件: B。

実施例 7 (321)

2-[1-[ (2E)-3-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-プロペニル]  
]ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリ  
ミジン

【1275】

【化515】



【1276】

HPLC保持時間 (分) : 4.33;

MS ( $m/z$ ): 869 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 435 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

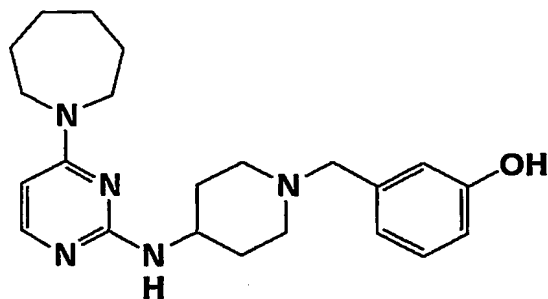
HPLC条件: B。

実施例 7 (322)

2-[1-(3-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1277】

【化516】





【1278】

HPLC 保持時間 (分) : 3.44 ;

MS ( $m/z$ ) : 763 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 382 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

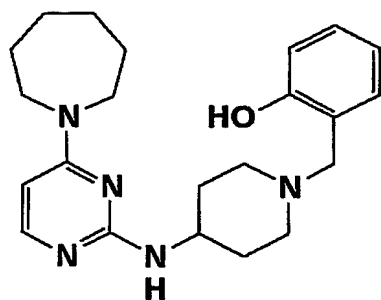
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (323)

2- [1- (2-ヒドロキシベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1279】

【化517】



【1280】

HPLC 保持時間 (分) : 4.10 ;

MS ( $m/z$ ) : 763 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 382 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

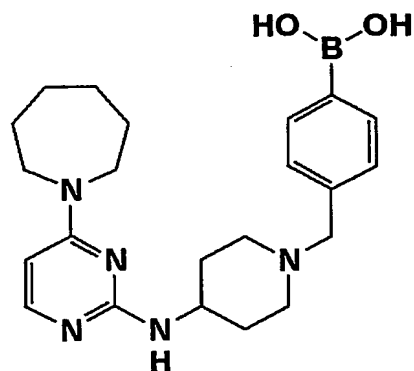
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (324)

2- [1- (4-ボロノベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1281】

【化518】



【1282】

HPLC保持時間(分): 3.11;

MS ( $m/z$ ): 410 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

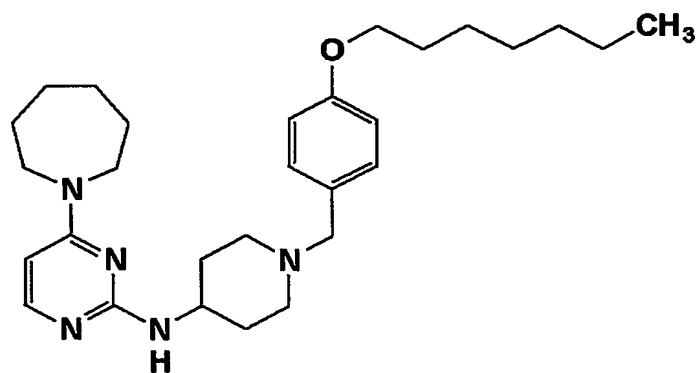
HPLC条件: B。

実施例7(325)

2-[1-(4-ヘプチルオキシベンジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4  
 -(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1283】

【化519】



【1284】

HPLC保持時間(分): 5.31;

MS ( $m/z$ ): 480 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

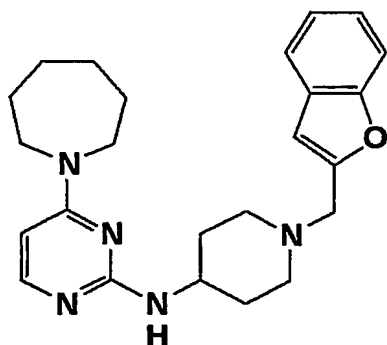
HPLC条件: B。

実施例7(326)

2-[1-(ベンゾフラン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イルアミノ]-  
4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1285】

【化520】



【1286】

HPLC保持時間(分): 4.17;

MS (m/z): 811 (2M + H)<sup>+</sup>, 406 (M + H)<sup>+</sup>;

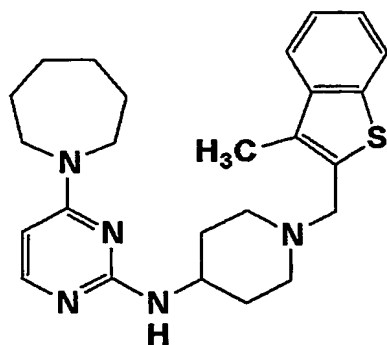
HPLC条件: B。

実施例7 (327)

2-[1-(3-メチルベンゾチオフェン-2-イル)ピペリジン-4-イルア  
ミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1287】

【化521】



【1288】

HPLC保持時間(分): 4.54;

MS (m/z): 871 (2M + H)<sup>+</sup>, 436 (M + H)<sup>+</sup>;

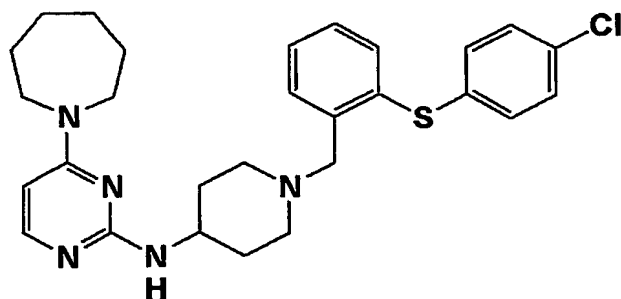
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (328)

2-[1-[2-(4-クロロフェニルチオ)ベンジル]ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1289】

【化522】



【1290】

HPLC保持時間(分): 5.03;

MS ( $m/z$ ): 510, 508 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

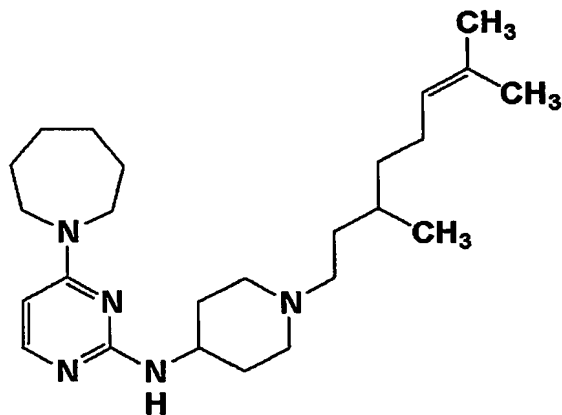
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (329)

2-[1-(3,7-ジメチル-6-オクテニル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1291】

【化523】



【1292】

HPLC保持時間(分): 5.12;

MS ( $m/z$ ): 414 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

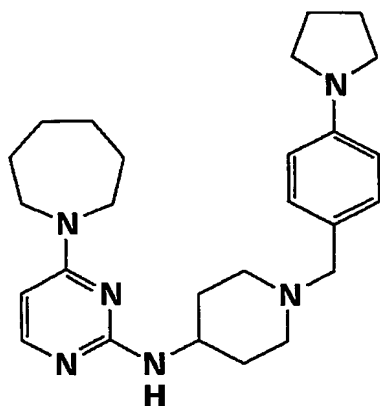
HPLC条件: B。

実施例 7 (330)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(4-ピロリジノベンジル)  
)ピペリジン-4-イルアミノ]ピリミジン

【1293】

【化524】



【1294】

HPLC保持時間 (分) : 4.57;

MS (m/z) : 869 (2M + H)<sup>+</sup>, 435 (M + H)<sup>+</sup>;

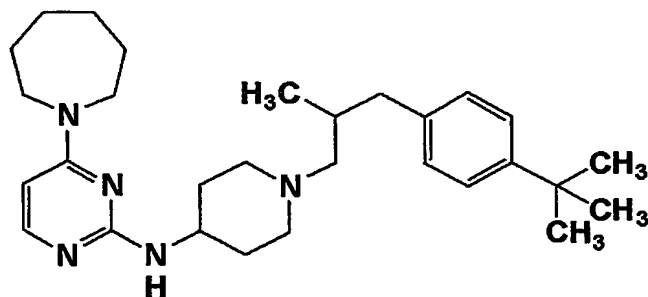
HPLC条件: B。

実施例 7 (331)

2-[1-[2-メチル-3-(4-tert-ブチルフェニル)プロピル]ピペリジン  
-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1295】

【化525】



【1296】

HPLC保持時間 (分) : 5.21;

MS ( $m/z$ ): 464 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

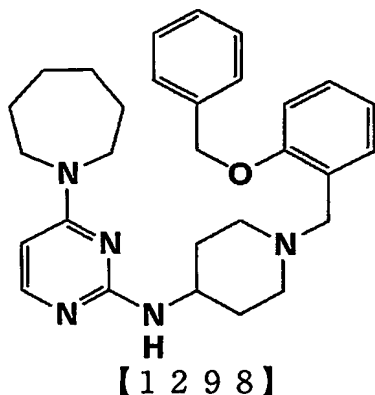
HPLC 条件: B。

実施例 7 (332)

2-[1-(2-ベンジルオキシベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1297】

【化526】



HPLC 保持時間 (分): 4.44;

MS ( $m/z$ ): 472 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

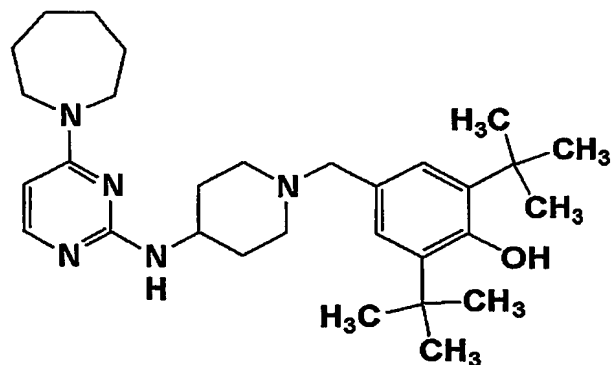
HPLC 条件: B。

実施例 7 (333)

2-[1-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1299】

【化527】



## 【1300】

HPLC 保持時間 (分) : 4.72 ;

MS ( $m/z$ ) : 494 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

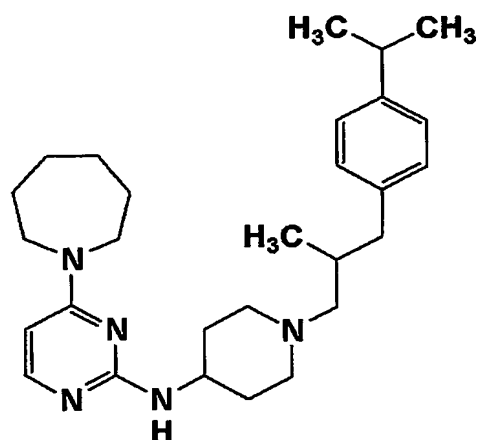
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (334)

2- [1- [3- (4-イソプロピルフェニル) -2-メチルプロピル] ピペリ  
ジンを-4-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

## 【1301】

【化528】



## 【1302】

HPLC 保持時間 (分) : 5.09 ;

MS ( $m/z$ ) : 450 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

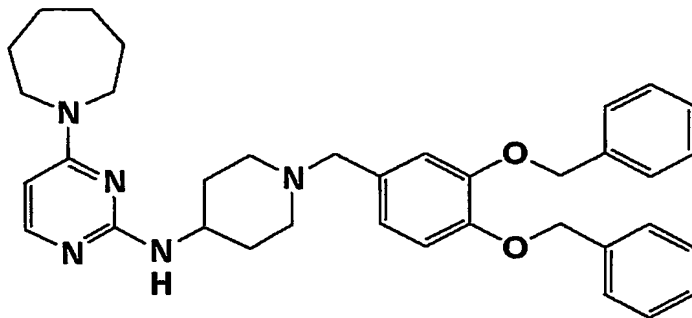
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (335)

2- [1- [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) ベンジル] ピペリジンを-4-イル  
アミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

## 【1303】

【化 5 2 9】



【1 3 0 4】

HPLC 保持時間 (分) : 4.57 ;

MS ( $m/z$ ) : 578 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

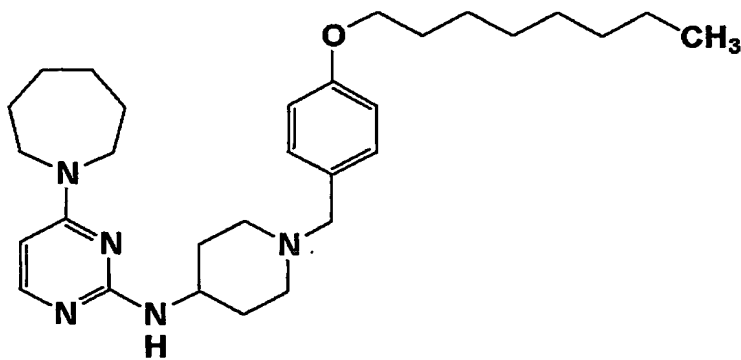
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (3 3 6)

2 - [1 - (4 - オクチルオキシベンジル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4  
 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【1 3 0 5】

【化 5 3 0】



【1 3 0 6】

HPLC 保持時間 (分) : 5.64 ;

MS ( $m/z$ ) : 494 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

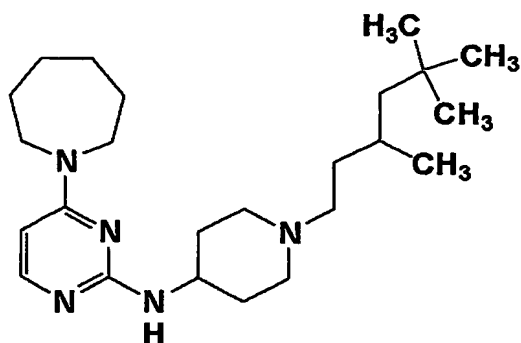
実施例 7 (3 3 7)

4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) - 2 - [1 - (3, 5, 5 - トリメチル  
 ヘキシル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] ピリミジン



【1307】

【化531】



【1308】

HPLC 保持時間 (分) : 5.16 ;

MS ( $m/z$ ) : 402 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

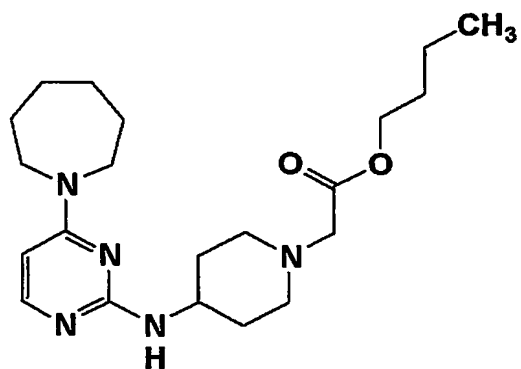
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (338)

2 - (1 - ブトキシカルボニルメチルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 4 - (パ  
ーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【1309】

【化532】



【1310】

HPLC 保持時間 (分) : 3.99 ;

MS ( $m/z$ ) : 779 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 390 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

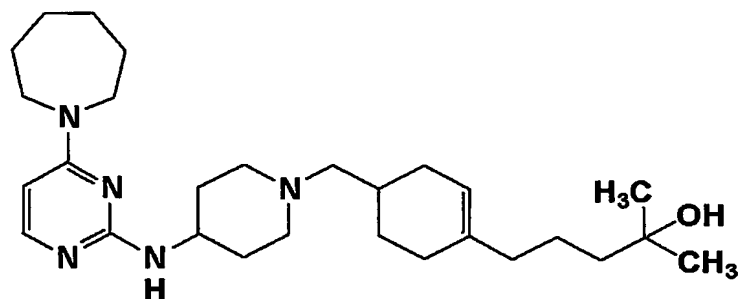
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (339)

2-[1-[1-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-3,4,5,6-  
テトラヒドロベンゼン-4-イルメチル]ピペリジン-4-イルアミノ]-4-  
(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1311】

【化533】



【1312】

HPLC保持時間(分): 4.41;

MS (m/z): 470 (M + H)<sup>+</sup>;

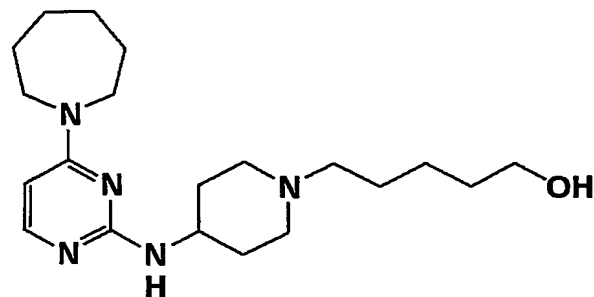
HPLC条件: B。

実施例7 (340)

2-[1-(5-ヒドロキシペンチル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1313】

【化534】



【1314】

HPLC保持時間(分): 3.49;

MS (m/z): 723 (2M + H)<sup>+</sup>, 362 (M + H)<sup>+</sup>;

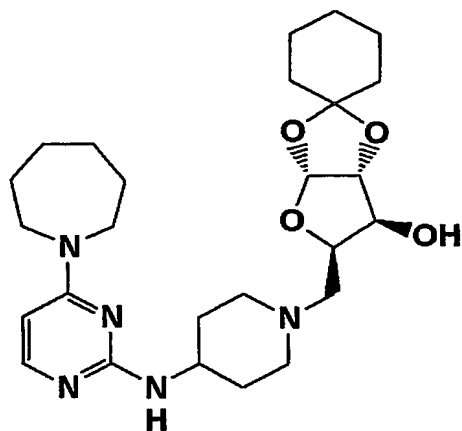
HPLC条件: B。

実施例7 (341)

2-[1-[ (1R, 2S, 3R, 5R) -2-ヒドロキシ-4, 6, 8-トリ  
オキサスピロビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7, 1'-シクロヘキサン-3  
-イルメチル] ピペリジン-4-イルアミノ] -4-(パーヒドロアゼピン-1  
-イル) ピリミジン

【1315】

【化535】



【1316】

HPLC保持時間 (分) : 3.80 ;

MS ( $m/z$ ) : 488 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

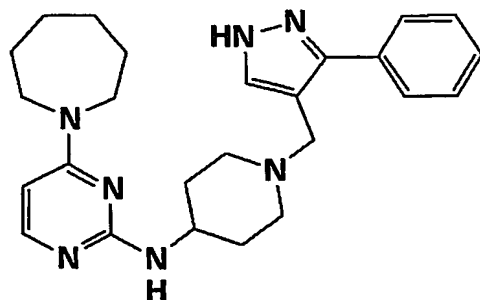
HPLC条件 : B。

実施例 7 (342)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) -2-[1-(3-フェニルピラゾール  
-4-イルメチル) ピペリジン-4-イルアミノ] ピリミジン

【1317】

【化536】



## 【1318】

HPLC 保持時間 (分) : 3.77 ;

MS ( $m/z$ ) : 863 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 432 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

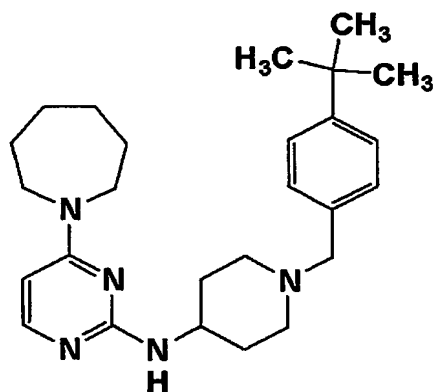
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (343)

2- [1- (4-tert-ブチルベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

## 【1319】

## 【化537】



## 【1320】

HPLC 保持時間 (分) : 4.68 ;

MS ( $m/z$ ) : 843 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 422 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

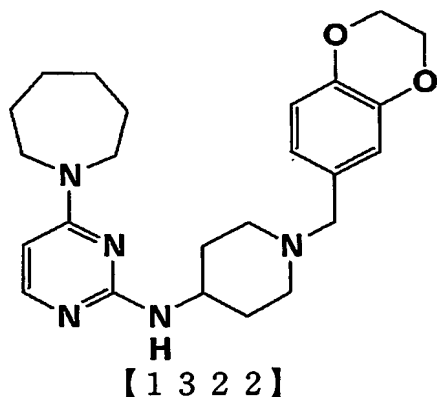
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (344)

2- [1- (1, 4-ベンゾジオキサン-6-イルメチル) ピペリジン-4-イルアミノ] 4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

## 【1321】

## 【化538】



HPLC 保持時間 (分) : 3.99 ;

MS ( $m/z$ ) : 847 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 424 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

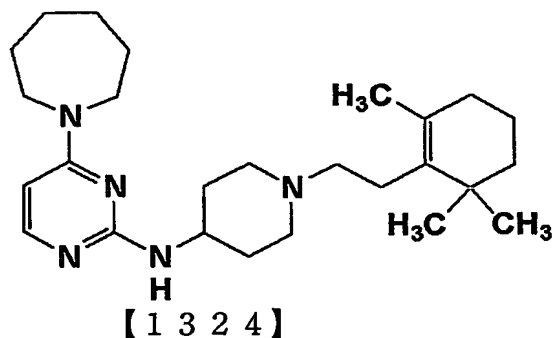
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (345)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [1 - [2 - (1, 3, 3-トリ  
メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロベンゼン-2-イル) エチル] ピペリジ  
ン-4-イルアミノ] ピリミジン

【1323】

## 【化539】



HPLC 保持時間 (分) : 5.18 ;

MS ( $m/z$ ) : 426 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

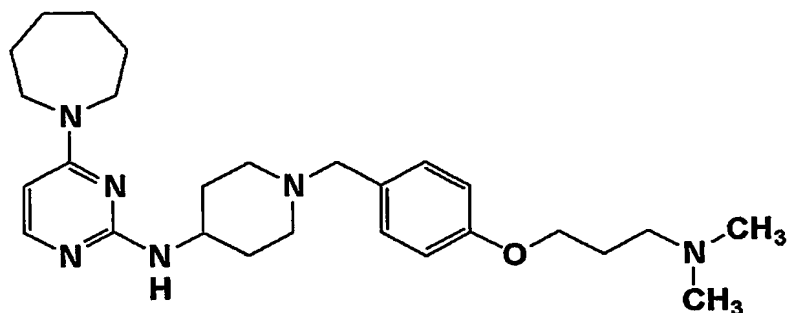
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (346)

2 - [1 - [4 - (3-ジメチルアミノプロピルオキシ) ベンジル] ピペリジ  
ン-4-イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1325】

【化540】



【1326】

HPLC保持時間(分): 4.22;

MS ( $m/z$ ): 467 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

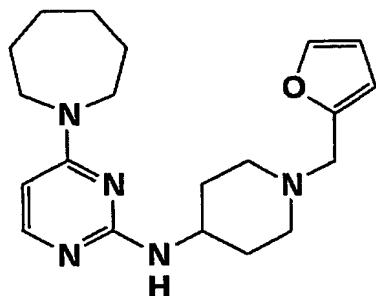
HPLC条件: B。

実施例7(347)

2-[1-(2-フリルメチル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1327】

【化541】



【1328】

HPLC保持時間(分): 3.82;

MS ( $m/z$ ): 711 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 356 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

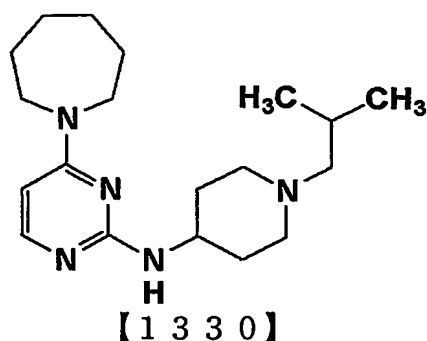
HPLC条件: B。

実施例7(348)

2-(1-イソブチルピペリジン-4-イルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1329】

【化542】



HPLC保持時間(分): 4.30;

MS ( $m/z$ ): 663 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 332 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

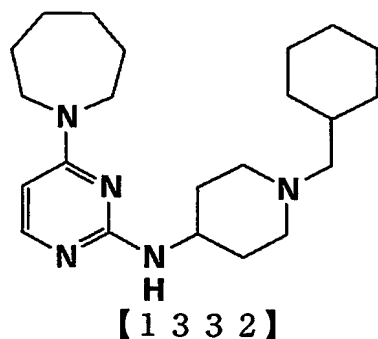
HPLC条件: B。

実施例7 (349)

2-(1-(7-アゼピン-1-イル)メチルピペリジン-4-イルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1331】

【化543】



HPLC保持時間(分): 4.85;

MS ( $m/z$ ): 743 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 372 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

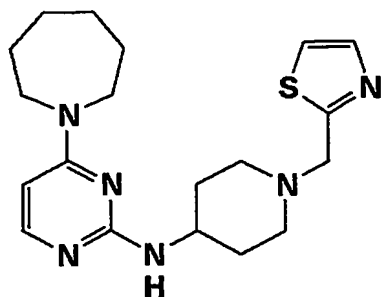
HPLC条件: B。

実施例7 (350)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(2-チアゾリルメチル)ピペリジン-4-イルアミノ]ピリミジン

【1333】

【化544】



【1334】

HPLC保持時間(分): 3.64;

MS ( $m/z$ ): 745 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 373 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

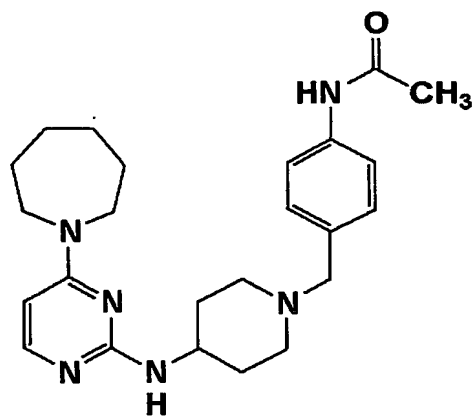
HPLC条件: B。

実施例7(351)

2-[1-(4-アセチルアミノベンジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1335】

【化545】



【1336】

HPLC保持時間(分): 3.55;

MS ( $m/z$ ): 845 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 423 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

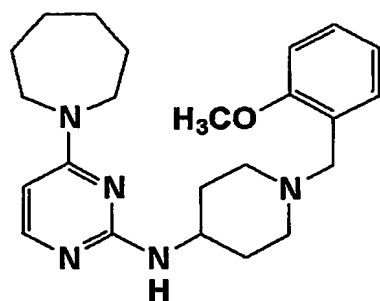
実施例7(352)

2-[1-(2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン



【1337】

【化546】



【1338】

HPLC 保持時間 (分) : 4.13 ;

MS ( $m/z$ ) : 791 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 396 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

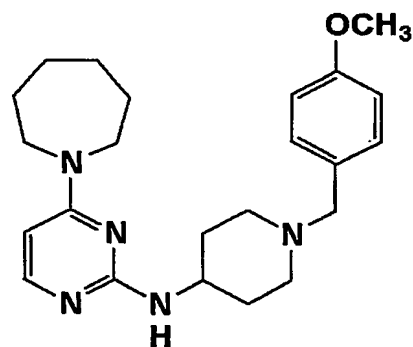
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (353)

2 - [1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【1339】

【化547】



【1340】

HPLC 保持時間 (分) : 4.06 ;

MS ( $m/z$ ) : 791 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 396 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

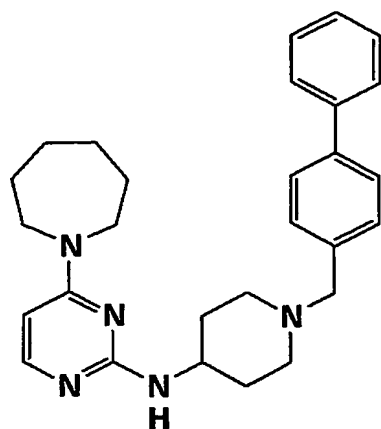
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (354)

4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) - 2 - [1 - (4 - フェニルベンジル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] ピリミジン

【1341】

【化548】



【1342】

HPLC保持時間(分): 4.54;

MS ( $m/z$ ): 883 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 442 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

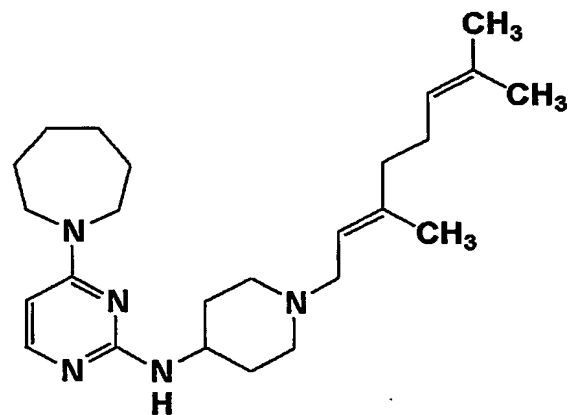
HPLC条件: B。

実施例7 (355)

2-[1-[(2E)-3,7-ジメチル-2,6-オクタジエニル]ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1343】

【化549】



【1344】

HPLC保持時間(分): 4.89;

MS ( $m/z$ ): 823 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 412 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

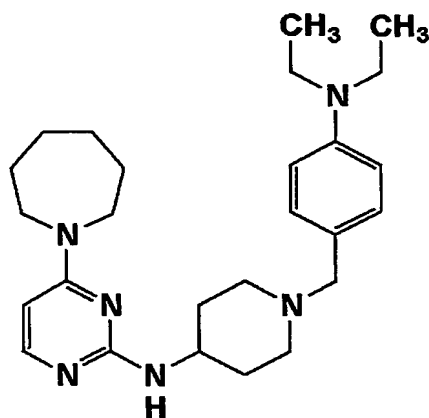
HPLC条件: B。

実施例 7 (356)

2-[1-(4-ジエチルアミノベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1345】

【化550】



【1346】

HPLC保持時間 (分) : 4.57;

MS (m/z) : 873 (2M + H)<sup>+</sup>, 437 (M + H)<sup>+</sup>;

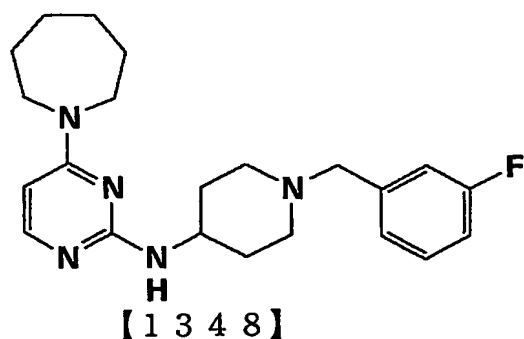
HPLC条件: B。

実施例 7 (357)

2-[1-(3-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1347】

【化551】



【1348】

HPLC保持時間 (分) : 4.15;

MS ( $m/z$ ): 767 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 384 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

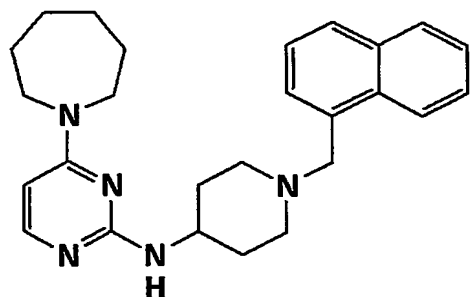
HPLC条件: B。

実施例 7 (358)

2-[1-(1-ナフチルメチル) ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1349】

【化552】



【1350】

HPLC保持時間 (分) : 4.54;

MS ( $m/z$ ): 831 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 416 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

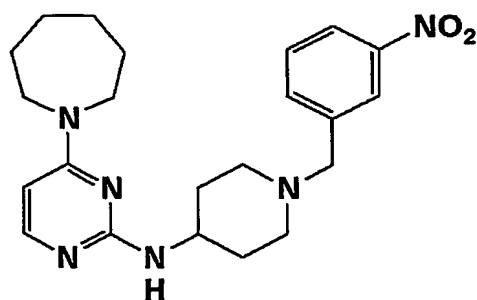
HPLC条件: B。

実施例 7 (359)

2-[1-(3-ニトロベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1351】

【化553】



【1352】

HPLC保持時間 (分) : 4.04;

MS ( $m/z$ ): 821 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 411 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

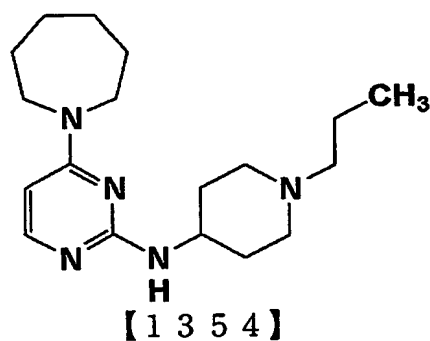
HPLC条件: B。

実施例 7 (360)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-(1-プロピルピペリジン-4-イルアミノ)ピリミジン

【1353】

【化554】



HPLC保持時間(分): 4.02;

MS ( $m/z$ ): 635 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 318 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

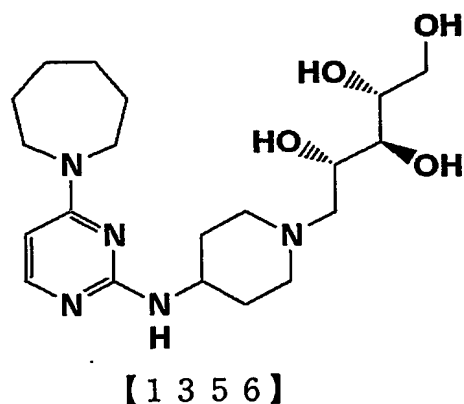
HPLC条件: B。

実施例 7 (361)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-[(2S, 3S, 4R)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシペンチル]ピペリジン-4-イルアミノ]ピリミジン

【1355】

【化555】



HPLC保持時間(分): 3.14;

MS ( $m/z$ ): 410 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

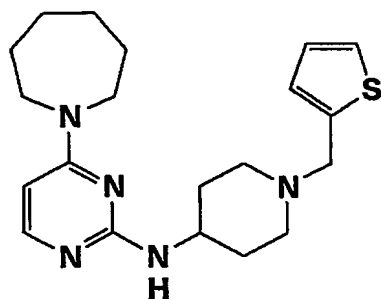
HPLC条件: B。

実施例 7 (362)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(2-チエニルメチル)ピペリジン-4-イルアミノ]ピリミジン

【1357】

【化556】



【1358】

HPLC保持時間 (分): 4.06;

MS ( $m/z$ ): 743 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 372 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

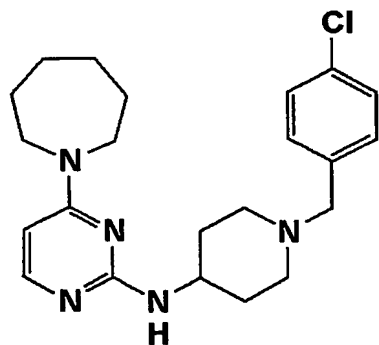
HPLC条件: B。

実施例 7 (363)

2-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1359】

【化557】



【1360】

HPLC保持時間 (分): 4.35;

MS ( $m/z$ ): 799 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 402, 400 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

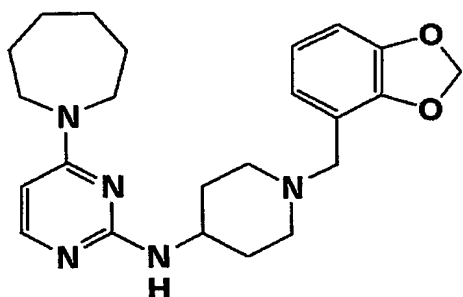
HPLC 条件: B。

実施例 7 (364)

2-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1361】

【化558】



【1362】

HPLC 保持時間 (分): 4.02;

MS ( $m/z$ ): 819 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 410 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

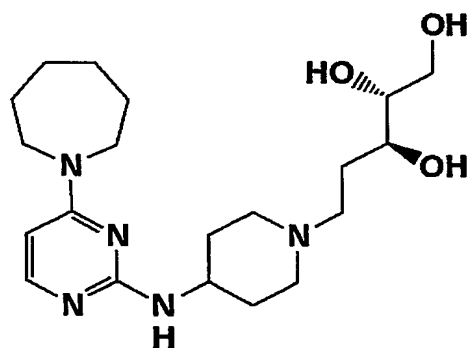
HPLC 条件: B。

実施例 7 (365)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-[(3S, 4R)-3,4,5-トリヒドロキシペンチル]ピペリジン-4-イルアミノ]ピリミジン

【1363】

【化559】



【1364】

HPLC 保持時間 (分): 3.18;

MS ( $m/z$ ): 787 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 394 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

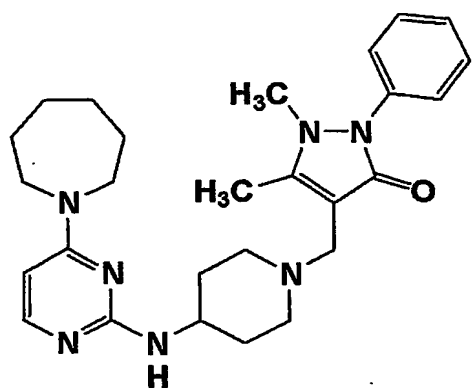
HPLC条件: B。

実施例 7 (366)

2-[1-(2,3-ジメチル-1-フェニル-5-オキソピラゾリン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1365】

【化560】



【1366】

HPLC保持時間 (分): 3.51;

MS ( $m/z$ ): 951 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 476 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

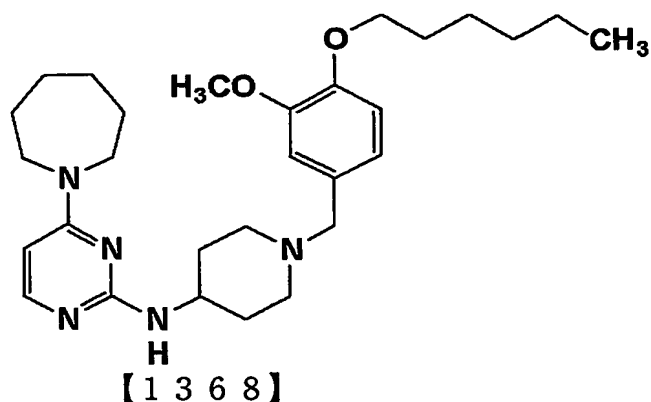
実施例 7 (367)

2-[1-(3-メトキシ-4-ヘキシルオキシベンジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1367】



## 【化561】



HPLC保持時間 (分) : 4.72;

MS ( $m/z$ ) : 496 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

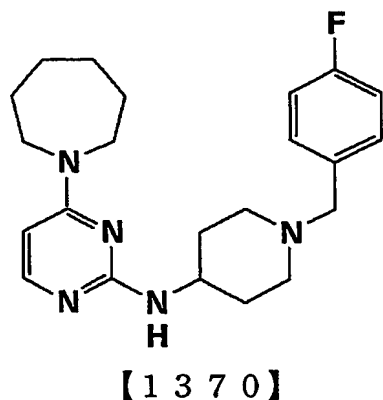
HPLC条件: B。

実施例 7 (368)

2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1369】

## 【化562】



HPLC保持時間 (分) : 4.13;

MS ( $m/z$ ) : 767 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 384 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

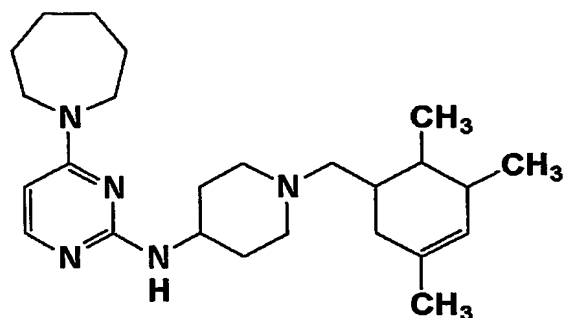
実施例 7 (369)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(1,3,4-トリメチル-3,4,5,6-テトラヒドロベンゼン-5-イルメチル)ピペリジン-4-

イルアミノ] ピリミジン

【1371】

【化563】



【1372】

HPLC保持時間(分): 5.18;

MS ( $m/z$ ): 823 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 412 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

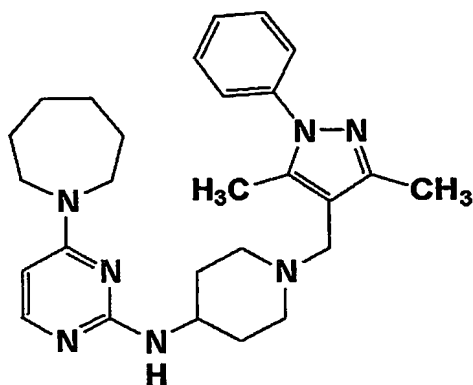
HPLC条件: B。

実施例7(370)

2-[1-(3,5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1373】

【化564】



【1374】

HPLC保持時間(分): 4.02;

MS ( $m/z$ ): 919 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 460 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

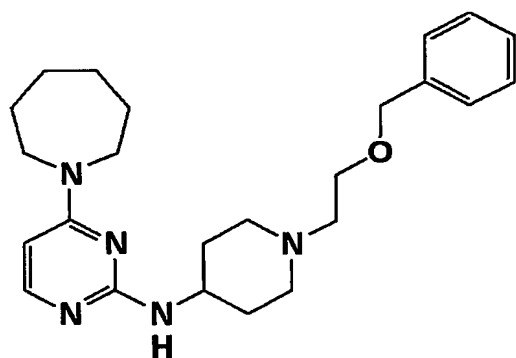
HPLC条件: B。

実施例 7 (371)

2-[1-(2-ベンジルオキシエチル) ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1375】

【化565】



【1376】

HPLC保持時間 (分) : 4.06 ;

MS (m/z) : 410 (M + H)<sup>+</sup> ;

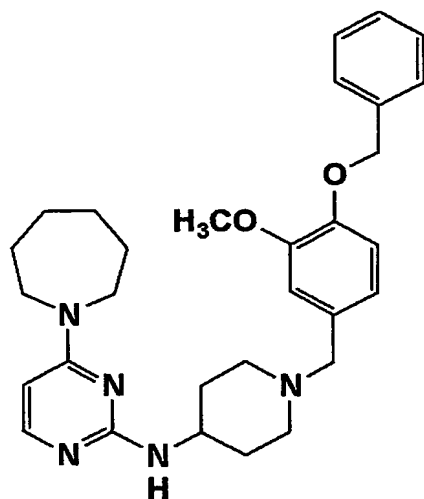
HPLC条件: B。

実施例 7 (372)

2-[1-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イ  
ルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1377】

【化566】



【1378】

HPLC 保持時間 (分) : 4.30 ;

MS ( $m/z$ ) : 502 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

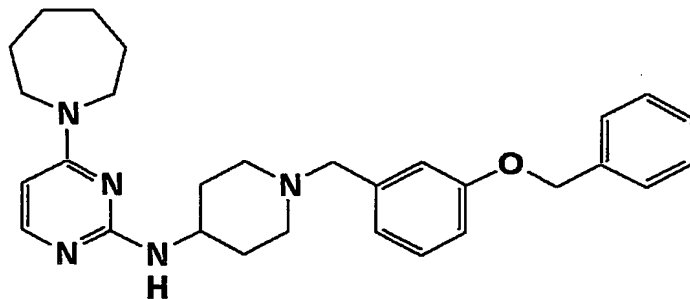
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (373)

2- [1- (3-ベンジルオキシベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ] -4-  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【1379】

【化567】



【1380】

HPLC 保持時間 (分) : 4.44 ;

MS ( $m/z$ ) : 943 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 472 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

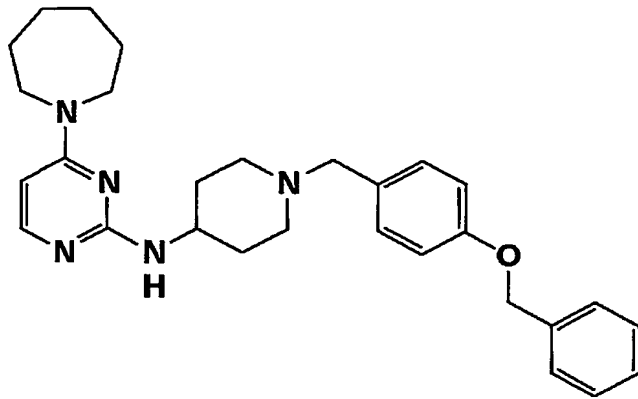
HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (374)

2-[1-(4-ベンジルオキシベンジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【1381】

【化568】



【1382】

HPLC保持時間(分): 4.44;

MS ( $m/z$ ): 943 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 472 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

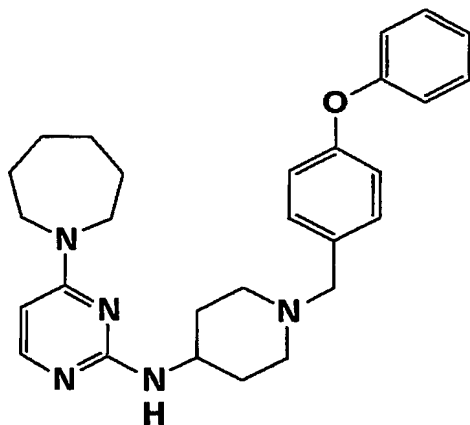
HPLC条件: B。

## 実施例 7 (375)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イルアミノ]ピリミジン

【1383】

【化569】



## 【1384】

HPLC 保持時間 (分) : 4.51 ;

MS ( $m/z$ ) : 915 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 458 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 【製剤例】

以下の成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

## 【1385】

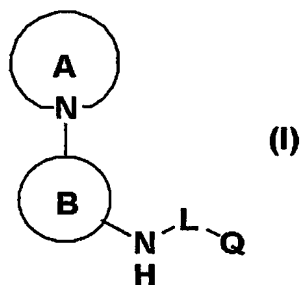
- |  |        |
|--|--------|
| ・ 2 - ( 2 - ジメチルアミノエチルアミノ ) - 4 - ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン | 5. 0 g |
| ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム   | 0. 2 g |
| ・ ステアリン酸マグネシウム   | 0. 1 g |
| ・ 微結晶セルロース   | 4. 7 g |

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 一般式 (I) :

【化 1】



(式中、環Aは少なくとも1個の窒素を含有する複素環を表わし、環Bは少なくとも1個の窒素原子を含有する複素環を表わし、Lは単結合、アルキレン、シクロアルカンなどを表わし、Qは $NR^1R^2$ などを表わし、その他の記号は明細書中に示すとおりである。)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するCXC R4調節剤。

【効果】 一般式 (I) の化合物とその薬学的に許容される塩は、CXC R4調節作用を有しており、アレルギー性疾患などの治療および／または予防剤として有用であることが期待される。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 3 5 7 4 4 6
受付番号	5 0 2 0 1 8 6 4 7 9 4
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 4 年 1 2 月 1 1 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成14年12月10日
-------	-------------

次頁無



特願 2 0 0 2 - 3 5 7 4 4 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 8 5 9 8 3 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 9 月 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

氏 名

小野薬品工業株式会社